



Э.В. Баширов, В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

*Базовая акушерско-гинекологическая клиника*

*Кубанского государственного медицинского университета,*

*Россия, 350072, Краснодар, ул. Зиповская 4/1. E-mail: klinika@bagk-med.ru. Тлф: (861)2756097.*

**Цель:** оценить влияние комплексной реабилитационной терапии на исходы органосохраняющих технологий лечения миомы матки на основании изучения характера адаптационных реакций и цитокинового профиля. **Материалы и методы:** обследованы 265 женщин с миомой матки, после лапароскопической миомэктомии (ЛСМ), лапаротомической (ЛТМ) и эмболизацией маточных артерий (ЭМА) — с наличием и без комплексной реабилитации после вмешательств. Изучены типы адаптационных реакций после различных технологий лечения и цитокиновый профиль после ЭМА (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ , Fas-L). **Результаты:** рецидивы миоматозного роста за время наблюдения отмечены у 12 больных после ЛСМ, 16 — после ЛТМ, 11 — ЭМА. Уточнены молекулярные механизмы рецидивов заболевания, преимущественно – в отсутствие реабилитации: долгосрочная сохранность характерного для раннего послеоперационного периода провоспалительного сдвига, усугубление деструктивных процессов в травмированной миометриальной ткани с нарастанием в динамике антиапоптотической активности (дефицит Fas-L), истощения факторов Th1-клеточного звена и развития иммуносупрессии. **Выводы:** профиль адаптационных реакций выступает не только предиктором рецидива заболевания, но и критерием полноценности курса реабилитации. Изучение цитокинового профиля после ЭМА способствует прогнозированию неэффективности технологии лечения.

*Ключевые слова:* миома матки, цитокины, эмболизация маточных артерий, адаптационные реакции, комплексная реабилитация.

E. V. Bashirov, V. A. Krutova, T. G. Melkonyanc

## THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE OUTCOMES OF ORGAN-PRESERVING INTERVENTIONS FOR UTERINE FIBROIDS

*Fundamental obstetric-gynecological clinic of Kuban state medical university,*

*4/1 Zipovskaya st. Krasnodar, 350072, Russia. E-mail: klinika@bagk-med.ru. Tel: (861)2756097*

**Purpose:** to evaluate the impact of a comprehensive rehabilitation therapy on the results of organ-preserving UF treatment technology being based on the study of adaptation reactions nature and cytokine profile. **Materials and methods:** the study involved 265 women with uterine fibroids after laparoscopic myomectomy, laparotomic myomectomy and UAE (with and without complex rehabilitation after surgery). Adaptation reactions after different treatment technologies and cytokine profile after UAE (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$ , Fas-L) were under thorough study. **Results:** myoma growth relapses during the observation period were distinguished among 12 patients after LSM, 16 – after LTM, 11 – after UAE. Molecular mechanisms of disease recurrence were clarified, especially in the absence of rehabilitation: long-term proinflammatory shift characteristic of an early postoperative period, destructive processes aggravation in the injured myometrial tissue with the increase in the dynamics of anti-apoptotic activity (Fas-L lack), Th1-cell factors depletion and immunosuppression development. **Summary:** the profile of adaptation reactions is shown to be not only the predictor of disease recurrence but also the criterion of a full-course rehabilitation. Cytokine profile study after UAE contributes to the prediction of treatment technology ineffectiveness.

*Keywords:* uterine fibroids, cytokines, uterine artery embolization, adaptation reactions, complex rehabilitation.



## Введение

Вероятность рецидивов миомы матки, ухудшение репродуктивного здоровья и утрата фертильности после оперативного лечения наиболее распространенной доброкачественной опухоли матки (миомы (18-40%)) требуют пристального анализа преимуществ, недостатков и рисков имеющихся технологий ее лечения. Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема до- и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий [1].

По определению, приоритет выбора вмешательства определяют симптомы, размеры и локализация опухоли, количество миоматозных узлов, желание пациентки сохранить матку и репродуктивную функцию [2,3]. Вопреки обнадеживающим результатам, большинство гинекологов неблагосклонны к условно «неагрессивным», основанным на ишемизации тканей, способам лечения миомы матки (ММ) – эмболизации маточных артерий (ЭМА). Продуктивное использование возможностей малоинвазивной хирургии затрудняют различные данные о темпах сокращения размеров и объеме деваскуляризации миоматозных узлов, частоте рецидивов [4]. Несмотря на внушительное количество отечественных и иностранных источников об исходах органосохраняющих технологий лечения ММ, патогенетические механизмы рецидивов миоматозного роста малоизучены, что обосновывает перспективность поиска предикторов заболевания на основании изучения показателей иммунного блока – адаптационной изменчивости и цитокинового профиля [4,5].

Изменения, определяемые влиянием различного воздействия на организм и ткани матки в ходе органосохраняющих вмешательств различного характера, с патофизиологических позиций в научной литературе освещены фрагментарно [5]. Благоприятный исход после лечения ММ складывается не только из продуктивного использования возможностей малоинвазивной хирургии, но и системного оздоровления женщин, испытавших операционный стресс. Суть восстановительной терапии сводится не только к созданию оптимальных условий для регенерации травмированных тканей матки, но и к профилактике рецидива роста миоматозных узлов и сохранности фертильности [6]. Согласно данным, анализ характера адаптационных реакций (АР) у гинекологических больных как предикторов наличия и продолжительности явлений десинхронизации регуляторных систем организма способствует последующей коррекции выявленных нарушений [7]. Опыт прогнозирования послеоперационных осложнений после абдоминальных вмешательств на придатках и матке позволяет углубиться в расширенный анализ адаптационной изменчивости организма больных в зависимости от выбранной технологии (лапароскопический доступ, лапаротомный, ЭМА) и с учетом наличия и объема реабилитационных мероприятий. Значимость

донозологической диагностики АР, строго специфичных параметрам лейкоцитарных формул доказана основами учения о реакциях целостного организма Г. Селле (1960) и дополнена Л. Х. Гаркави (1999) [8].

Достижение адекватной реабилитационной терапии невозможно вне воздействия на ключевые звенья патогенеза ММ. Полагают, что молекулярно-биологическая основа ММ складывается из сложного взаимодействия в миометрии и опухоли стероидных гормонов и их рецепторов, межклеточных регуляторных структур и иммунных факторов, дополняющих локальные гормональные сдвиги [8,9]. Значимым признано нарушение баланса экспрессии отдельных факторов роста и ингибиторов опухолевых ангиогенных факторов, контроля половыми стероидами механизмов процессов апоптоза. Роль цитокинов, обуславливающих развитие Th1-типа (клеточного) либо Th-2 (гуморального) ответа, как кофакторов неконтролируемой пролиферации миоцитов и коллагена остается малоизученной [10]. Однако их причастность к процессам дифференцировки клеток, апоптоза и активации факторов роста общеизвестна, что обосновывает интерес к влиянию ЭМА на отдельные иммунные параметры. Идентификация молекулярных предикторов риска рецидивирования ММ будет способствовать разработке рациональной реабилитационной терапии после вмешательства и своевременной коррекции выявленных отклонений в динамике, начиная с раннего послеоперационного периода.

Цель исследования — оценить влияние комплексной реабилитационной терапии на исходы органосохраняющих технологий лечения ММ на основании изучения характера адаптационных реакций и цитокинового профиля.

## Материалы и методы

Для достижения цели проведено проспективное исследование 265 женщин с ММ, обратившихся в клинику для проведения органосохраняющих вмешательств. В зависимости от технологии лечения женщин и наличия в послеоперационном периоде реабилитационных мероприятий весь контингент поделили на группы: I – после лапаротомической миомэктомии (ЛТМ) и комплексной реабилитации (КР) (n=68), II – после ЛТМ и без КР (n=16), III – после лапароскопической миомэктомии (ЛСМ) и КР (n=82), IV – после ЛСМ и без восстановительных мероприятий (n=12), V группа – после ЭМА и КР (n=76), VI – после ЭМА без реабилитации (n=11).

Комплексное дооперационное обследование предусматривало ультразвуковое исследование с доплерографией, гистероскопию, гистологическое исследование соскоба слизистой матки, лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, по показаниям (обострение хронического воспалительного процесса гениталий с выделением инфекта в диагностически значимом титре) проводили антимикробную терапию.

Оценку характера адаптационных реакций (АР) (тренировки (РТ), спокойной активации (РСА), повышенной активации (РПА), хронического стресса (РХС))



проводили через месяц после вмешательства (в зависимости от наличия КР и без нее) на основании подсчета лейкоцитарной формулы в мазке периферической крови по методике Л.Х. Гаркави с соавт. (1975 г.).

Определение уровней цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, Fas-L) проводили в группах с ЭМА (группа с КР (n=76) и без реабилитации (n=11)) и использовали иммуноферментные тест-системы (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) – на 7-е сутки после ЭМА, через 3 и 6 мес.

ЭМА выполняли при наличии противопоказаний к иным органосохраняющим вариантам лечения или их неэффективности (гормонотерапия), в том числе - узлах более 10 см в диаметре, по общепринятой методике, с предварительным ангиографическим исследованием, сонографией узлов, доплерометрией; в качестве эмболов использовались частицы поливинилалкоголя (ПВА) размерами от 350 до 900 или гидрогеля (ААА-Компани, Россия).

Комплексная реабилитация (КР) после вмешательства предусматривала: антифиброзирующую терапию (лонгидаза 3000 МЕ в суппозиториях или внутримышечно №10), иммунокоррекцию (в зависимости от характера нарушения неспецифической резистентности применяли индукторы эндогенного интерферона №10, УФО аутокрови №7-10), антиоксиданты (токоферола ацетат 200 мг ежедневно в течение месяца), дезагреганты (курантил 75 мг 2 раза в день в течение 3-х недель), восстановление

нормоценоза гениталий (гинофлор Э, нормофлорины).

Для профилактики рецидива роста миоматозных узлов назначали: с учетом сопутствующих заболеваний гормонозависимых органов и заинтересованности в последующей реализации репродуктивной функции женщин - агонист ГнРГ - золадекс, депо-систему «Мирена», мифепристон, низкодозированные гормональные контрацептивы (регулон, жанин).

Длительность наблюдения за пациентками после лечения ММ – 12 мес.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003. Уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Суммарно рецидивы за время наблюдения отмечены у 12 больных после ЛСМ, 16 - после ЛТМ, 11 – ЭМА, преимущественно – в отсутствие КР после вмешательства (75%, 68,7% и 72,7% соответственно).

Анализ вариабельности АР через месяц после оперативного вмешательства показал, что в отсутствие курса реабилитации, независимо от технологии лечения ММ достоверно чаще регистрировали РХС: в два раза при ЛТМ (68,8%,  $p < 0,05$ ) и при ЛСМ (41,7%), в четыре раза – при ЭМА (45,4%,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

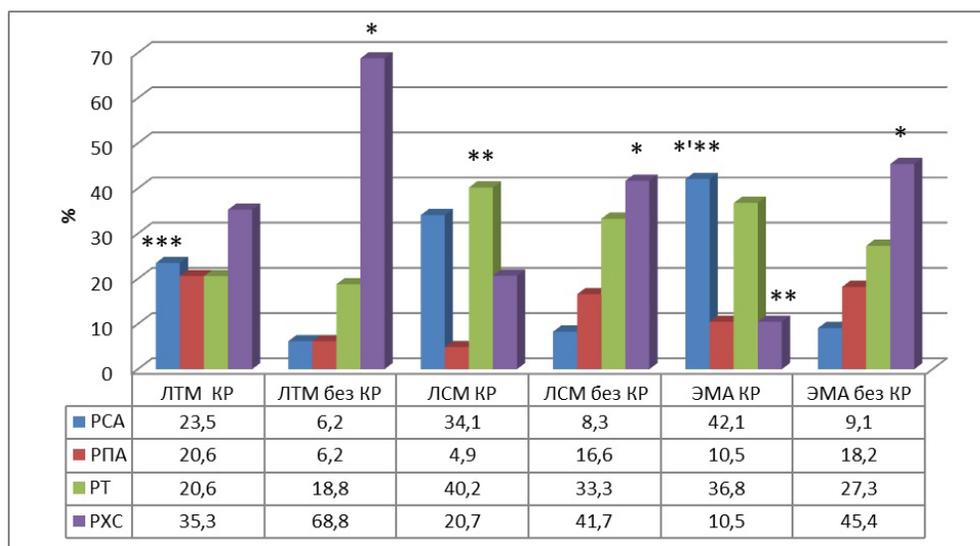


Рис. 1. Варианты адаптационного профиля через месяц после различных технологий лечения при миоме матки в зависимости от наличия/отсутствия реабилитационной терапии.

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ) – достоверность отличий от одноименной группы без комплексной реабилитации, \*\* - от группы с другими технологиями лечения (ЛТМ) и одноименным типом реакции, \*\*\* - от группы с ЛСМ (ЛТМ – лапаротомическая миомэктомия, КР – комплексная реабилитация, ЛСМ – лапароскопическая миомэктомия, ЭМА – эмболизация маточных артерий).

В группах с КР РХС преобладала при ЛТМ у трети у полтора раза чаще, чем в группе, где проводилась ЛСМ; в три раза – при ЭМА (10,5%). Наибольшая частота РСА

определена при ЭМА – в пять раз в сравнении с показателем женщин без КР (9,1%)( $p < 0,05$ ), у трети – после ЛСМ, у каждой пятой – ЛТМ. По истечении месяца после



вмешательства частота РТ возростала только вне КР, наибольший показатель был определен после ЛСМ – у трети (33,3%), в 1,2 раза больше, чем после ЭМА (27,3%), практически в два раза – после ЛТМ (18,8%).

Оценка АР после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода, обосновывает целесообразность КР и убеждает в приоритете ЭМА и лапароскопической миомэктомии как наименее травматичных методов воздействия на ткани матки. Положительное влияние указанных технологий в сочетании с КР объясняет переход из стресса в антистрессорные реакции. О неблагоприятных последствиях операционного преобладания стрессовых АР, характерных для групп без КР. Суммарная частота рецидивов/неэффективности ЭМА в отсутствие реабилитации составила 73,1%.

С учетом наибольшей частоты регистрации рецидивов миоматозного роста или продолжения роста нераспознанных во время вмешательства узлов в группах, где курс реабилитационной терапии не проводился, следует указать на предиктивную роль некорректируемых после органосохраняющих технологий лечения нарушений иммунного и гормонального фона. Очевидно, что сам факт

вмешательства – консервативной миомэктомии или ЭМА не приводит к устранению причины заболевания, следовательно – не исключает вероятность рецидивов.

При оценке уровня про- и противовоспалительных цитокинов после ЭМА неоднозначные результаты связывали с наличием/отсутствием КР. В раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки) у всех пациенток отмечали избыточную активность цитокинов провоспалительного профиля, наряду с компенсаторным возрастанием уровня интерлейкина-4. Подобный иммунологический дисбаланс может объясняться сопутствующей ЭМА операционной травмой – с развитием на фоне альтерации тканевой гипоксии, нарушения микроциркуляции, окислительного стресса.

Пациенткам с неэффективностью технологии лечения ММ (отсутствием уменьшения размеров матки и доминантного миоматозного узла) уже к 3-му мес. после ЭМА оказалось свойственно длительное сохранение активности Th1-клеточного звена иммунитета и избыточной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ ) и снижения концентрации Fas-L в два раза в сравнении с группой с регрессом узлов (рис. 2).

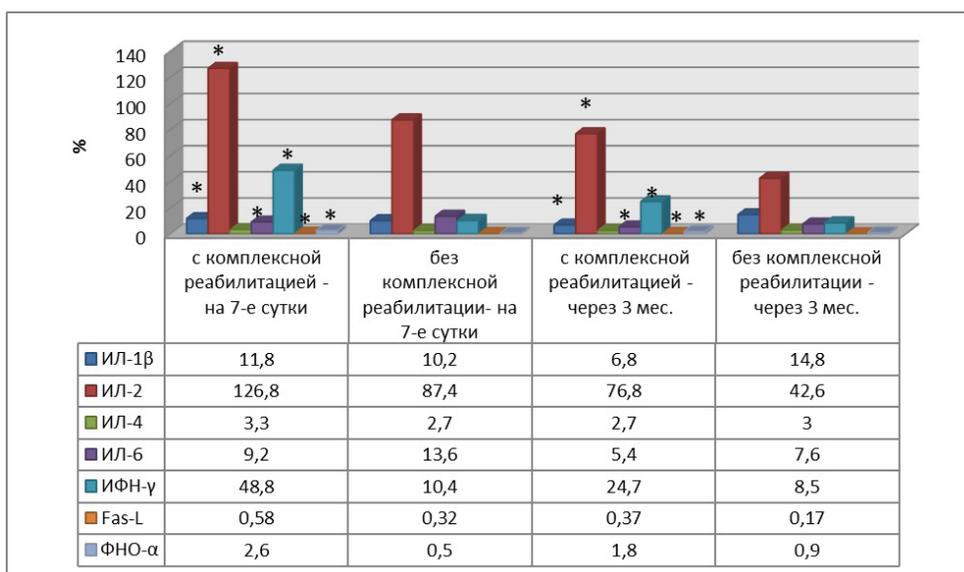


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового ряда после ЭМА на 7-е сутки и через 3 мес.

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ) – достоверность отличий от одноименной группы без комплексной реабилитации.

Подобная категория пациенток преобладала в группах, где комплексная реабилитация не проводилась.

Постепенное разрешение реакций избыточного метаболизма без развития синдрома системного воспалительного ответа после ЭМА через три и шесть мес. отмечали у 84,2% и 91,7% пациенток соответственно с реализацией КР.

При анализе цитокинового профиля через 6 мес. после ЭМА у больных с клиникой миоматозного роста или неэффективностью технологии отмечали иммунологический дисбаланс с подавлением активности клеточного звена и снижением показателей провоспалительного блока цитокинов. Подобные дисметаболические сдвиги с

развитием иммуносупрессии в совокупности с угнетением апоптоза определяли склонность к прогрессированию миометриальной пролиферации. С учетом доказанной полифункциональности провоспалительных медиаторов как кофакторов индукции синтеза других цитокинов, адгезии нейтрофилов и межклеточной кооперации макрофагов [5], следует предположить об их значимой роли в стимуляции миометриального роста и рецидиве ММ после ЭМА. Определенную роль в развитии иммунологического дисбаланса играет отсутствие в послеоперационном периоде корригирующей терапии пробиотиками для восстановления нормоценоза, что наглядно продемонстрировано в исследовании Е.С. Никитиной и соавт. (2013),



обнаруживших дисбиотические сдвиги у 75% женщин с ММ [11].

Длительная (до трех мес. после ЭМА) сохранность агрессивной гиперпродукции цитокинов провоспалительного профиля свидетельствовала о снижении способности организма к регуляции иммунного ответа, также, вероятно – и наличии латентной инфекции органов малого таза, деструктивных процессов, сопровождающих нарушение клеточного метаболизма миометриальной ткани. Последующее снижение продукции факторов Th1-клеточного звена иммунитета на фоне монотонно низкой продукции Fas-L указывало на подавление цитотоксической активности клеточного звена иммунитета, следовательно – апоптоза – в группах с неэффективностью ЭМА. Снижение уровня ИЛ-4 отразилось на инверсии иммунорегуляторного индекса ИНФ-γ/ИЛ-4 в сравнении с пациентками с регрессом ММ.

Таким образом, рецидивы ММ с прогрессированием после ЭМА роста узлов (отсутствием эффекта от лечения) и реактивацией миометриального кровотока детерминированы дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза на фоне активации провоспалительных цитокиновых каскадов. Исследование доказывает целесообразность изучения цитокиновых профилей после ЭМА как характеристик состоятельности иммуногенеза, наиболее контролируемого при обязательной периоперационной восстановительной терапии. Прогнозирование исходов органосохраняющего лечения ММ и неэффективности технологий/рецидивов миоматозного роста достигается при суммации слагаемых - периоперационной тактики ведения, наличии реабилитационной терапии, коррекции выявленных дисметаболических нарушений на основании маркеров неспецифической резистентности организма и цитокинового профиля.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / The management of uterine leiomyomas / G.A. Vilos, C. Allaire, P.Y. Laberge [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – V.37. – N 2. – P.157–81.
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo // Best Pract Res Clin Obst Gyn. – 2008. – N 22. – P.571–88.
3. Synchronous uterine artery embolization and laparoscopic myomectomy for massive uterine leiomyomas / T.K. Madhuri, W. Kamran, W. Walker, S. Butler- Manuel // JSLS. – 2010. – N.14 (1). – P. 120–2.
4. Гурьева В.А. Место эмболизации маточных артерий в терапии миом матки / В.А. Гурьева, А.А. Карпенко, О.Г. Борисова // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2008. – № 2. – С. 40 – 44.
5. Levy B.S. Modern management of uterine fibroids / B.S. Levy // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2008. – V.87. – N 8. – P. 812–23.
6. Давыдов А.И. Восстановительное лечение после органосохраняющих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / А.И. Давыдов, В.В. Панкратов, И.П. Ягудева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (6). – С.13–21.
7. Долгов Г.В. Гнойно-воспалительные осложнения в оперативной гинекологии. Прогнозирование. Профилактика: Учеб. пособие для высших мед. учеб. заведений. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 172 с.
8. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 172 с.
9. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия: Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко – М.: Имедис, 1999. – 655 с.
10. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation / R. Fleischer, G.C. Weston, C. Wood, [et al.] // Best Pract Res Clin Obst Gynaecol. – 2008. – N.22 (4). – P.603–14.
11. Immunohistochemical localization of selected proinflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka, [et al.] // Folia Histochem Cytobiol. – 2013. – V.51. – N 1. – P. 73–83.
12. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки / Е.С. Никитина, А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С.63–65.

ПОСТУПИЛА: 25.03.2016