

Современные аспекты комплексного лечения миомы матки

К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, М. М. Сонова, О. Н. Логинова

В современном обществе улучшение репродуктивного здоровья и качества жизни женщин всех возрастных групп является важной задачей для формирования будущих поколений здоровых людей. На репродуктивное здоровье женщин оказывает заметное влияние такая гинекологическая патология, как миома матки. По данным отечественных и зарубежных авторов, миома матки диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста, занимает первое место по частоте среди опухолей женской половой сферы и служит главной причиной операции гистерэктомии. В связи с этим одной из важнейших задач современной гинекологии является разработка сохраняющих репродуктивную функцию органосберегающих хирургических и консервативных методов лечения миомы матки [1]. По разным данным, по поводу миомы матки выполняется до 50–70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах России, из которых 60,9–95,5% приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте [1–4]. Средний возраст пациенток, подвергшихся гистерэктомии при миоме матки, составляет $40 \pm 3,4$ года более чем в 90% [2, 5, 7]. Ежегодно в Соединенных Штатах Америки выполняется 600 000 гистерэктомий, из которых 60% — по причине миомы матки [7]. В Европейском Союзе ежегодно проводится около 300 000 хирургических операций по поводу миомы матки, в том числе приблизительно 230 000 гистерэктомий [12, 13, 20, 21]. Патогенез роста миоматозных узлов до сегодняшнего дня остается спорным и неоднозначным. Половые стероиды, являясь физиологическими регуляторами клеточной пролиферации миометрия, играют ключевую роль в патогенезе развития лейомиомы. Если раньше знания об этиопатогенезе миомы основывались на теории эстрогензависимости роста опухоли, то на сегодняшний день о значении прогестеронового фактора в пролиферации миомы матки, особенно в лютеиновую фазу цикла, поступает все больше сообщений, чему свидетельствует рост миомы во время беременности. Есть мнения, что важную роль играет развитие относительной локальной гиперэстрогении с сопутствующим повышением количества рецепторов эстрадиола и прогестерона в тканях миоматозных узлов по сравнению с неизменным миометрием, а также повышение содержания рецепторов к прогестерону (PR) в секреторную фазу и снижение в пролиферативную на фоне постоянно повышенной концентрации рецепторов к эстрогенам. Выявлено, что около 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона [1, 9, 17, 22]. Во многом влияние прогестерона на процессы пролиферации и роста узлов миомы реализуется благодаря эстрогенам, так как именно они способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в здоровом миометрии, так и в ткани узла. Хирургическое удаление до сих пор является основным методом лечения миомы матки, чаще всего применяются миомэктомия или экстирпация матки в зависимости от возраста и репродуктивных планов пациентки. Медикаментозная терапия на сегодняшний день не имеет широкого распространения и применяется в качестве симптоматической терапии миом небольших размеров или предоперационной подготовки. До сих пор в качестве средства предоперационной терапии миомы матки применялись агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [6, 8, 10, 23], но возможности их применения были относительно ограничены из-за побочных эффектов, вызванных снижением уровня эстрогенов до менопаузальных значений (приливы, депрессия, перепады настроения, утрата либидо, вагиниты и снижение плотности костной ткани) [11, 15, 16]. Уменьшение размеров узлов миомы матки при использовании аГнРГ обусловлено прежде всего подавлением процессов пролиферации и продукции факторов роста клетками опухоли. Гистологически действие аГнРГ проявляется склерозом и гиалинозом опухоли, особенно периваскулярных зон роста, снижением васкуляризации, а также появлением очагов дистрофических изменений с развитием картины «дистрофической атипии» [17].

В последние годы объектом интенсивного изучения стали селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), например улипристала ацетат (УА). Механизм действия препарата известен, его действие на симптомы, связанные с миомой, и сокращение размера миоматозных узлов были доказаны в многоцентровых клинических исследованиях [22, 23]. Селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибринолитическое действие СМРП было продемонстрировано в посевах тканей человека *in vitro*. Клетки миоматозных узлов имеют более высокую концентрацию м-РНК и рецепторов прогестерона (PR) А и В в сравнении с окружающим миометрием, описано увеличение митотической активности (маркера митозов, ядерного белка фосфогистона H3) и размера миоматозных узлов в секреторную фазу цикла [22]. Соответственно, для влияния на миоматозные узлы возможно использовать препараты, не только вызывающие гипоестрогению, но и влияющие на PR. Такое влияние СМРП могло бы быть идеальным механизмом угнетения миоматозных узлов со стойким или, по меньшей мере, более длительным эффектом в сравнении с аГнРГ без возникновения такого нежелательного явления, как гипоестрогения. СМРП приводят к уменьшению жизнеспособности клеток миомы, угнетению экспрессии факторов роста и вызывают апоптоз путем активации митохондрий и лигандов, зависимых от факторов некроза опухолей [21]. Bcl-2 — основной белок в процессе ингибирования апоптоза. Было продемонстрировано, что стимулятор Bcl-2 взаимодействует с рецепторами прогестерона с помощью прогестерона, предполагая, какими другими путями СМРП может вызывать апоптоз. Но проапоптотические эффекты СМРП еще не были подтверждены *in vivo* [21]. Также велика роль повышения экспрессии каспаз в механизме развития в клетках апоптоза, что было подтверждено рядом экспериментальных исследований [21, 22].

Исследование роли процессов апоптоза и пролиферации в генезе гиперпролиферативных заболеваний, таких как

миома матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия, представляет новое направление в изучении их патогенеза. Изучение морфологических особенностей миомы матки, выраженности пролиферативной активности, особенностей васкуляризации позволит раскрыть некоторые новые патогенетические механизмы миомы матки. Это особенно важно для проведения эффективной терапии сочетанной патологии матки. Целью данного исследования было повышение эффективности лечения пациенток с миомой матки позднего репродуктивного возраста с использованием в качестве предоперационной подготовки селективного модулятора рецепторов прогестерона — улипристала ацетата.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование были включены 215 больных с миомой матки, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГКБ № 50 г. Москвы — клиническая база кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (зав. кафедрой — академик РАН Л. В. Адамян). Во всех случаях диагноз миомы матки подтвержден гистологически. 145 историй болезни были проанализированы ретроспективно, а 70 — проспективно. Возраст обследованных больных был от 35 до 45 лет. 60 пациенток получили гормональную терапию в качестве предоперационной подготовки:

- 1-я группа — 30 пациенток, которые получали 12-недельное лечение СМПП (улипристала ацетат) в суточной дозе 5 мг;
- 2-я группа — 30 женщин, получавших аГНРГ (бусерелина ацетат) в дозе 3,75 мг внутримышечно 3 раза с интервалами в 28 дней.

В качестве группы сравнения использовали данные десяти пациенток, которые предпочли проведение операции без предварительного гормонального лечения.

Впоследствии всем была проведена операция миомэктомия или гистерэктомия по показаниям. Пациентки в полной мере были информированы обо всех известных преимуществах, недостатках и различиях между вариантами лечения. До проведения гормонального лечения пациенткам всех групп с целью исключения гиперпластических процессов эндометрия была проведена пайпель-биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Лечение начиналось в течение первых 4 дней менструации. Маточные кровотечения оценивали с помощью «Графической шкалы оценки менструальной кровопотери» (Pictorial bloodloss assessment chart, PBAC). Пациенткам было необходимо заполнять PBAC ежедневно на протяжении всего курса лечения до 12-й недели включительно. Меноррагия определялась как количество баллов по шкале PBAC более 100 (в течение первых 8 дней менструального цикла), что соответствует кровопотере более 80 мл. Оценка 100 баллов по шкале PBAC была квалификационным критерием. Выраженность болевого синдрома оценивали по ВАШ. Интенсивность боли: 1–2 балла — легкая боль; 3–4 балла — умеренная боль; 5–6 — средняя боль; 7–8 — сильная; 9–10 — нетерпимая боль. Критерием оценки безопасности являлось доказательство превосходства профиля побочных эффектов улипристала ацетата по сравнению с бусерелина ацетатом в отношении сывороточных уровней эстрадиола на 13-й неделе и процента пациенток с умеренными или выраженными приливами в ходе лечения. Частота и тяжесть неблагоприятных явлений (по данным спонтанных сообщений или выявленных с помощью общих вопросов) регистрировались в специальных формах при каждом визите.

Толщина эндометрия и состояние яичников оценивались методом ультразвукового исследования перед началом лечения, а также на 5-й, 9-й и 13-й неделях. Комплексное морфологическое исследование включало в себя гистологический и иммуногистохимический методы.

Проведено комплексное гистологическое, иммуноморфологическое и морфологическое исследование удаленных миом и эндометрия после курса терапии СМПП (1-я группа) и аГНРГ (2-я группа) в сравнении с 10 лейомиомами, полученными у женщин, прооперированных без предоперационной гормональной терапии (контрольная группа).

Анализ результатов обследования 215 больных показал, что возраст больных колебался от 35 до 45 лет, средний возраст составил $40,2 \pm 1,8$ года. При общем осмотре всех обследованных нами женщин не было выявлено выраженных отклонений от нормы. Телосложение у большинства больных было правильным. Оценка образа жизни выявила активный его характер у более чем половины больных. ИМТ обследуемых пациенток до 26 выявлен у 19,1% женщин, в пределах средних значений 26–30 — у 140 женщин, что составило 65,1%, и ИМТ более 30 имели 15,8% обследуемых.

Анализируя полученные нами данные, согласующиеся с уже имеющимися в литературе, можно говорить, что основной жалобой у пациенток с миомой матки являются циклические и ациклические кровотечения (80%), которые приводят к развитию постгеморрагической анемии различной степени тяжести. Также больные отмечали наличие болевого синдрома в малом тазу, который мы оценивали по ВАШ. Болевой синдром до 5 баллов по ВАШ отметили 75 обследованных пациенток, что составило 35%, а болевой синдром более 5 баллов по ВАШ — в 140 случаях, что составило 65%.

Важно отметить, что развитие опухоли от «зачатка роста» и микроскопического узелка без признаков клеточной дифференцировки до макроскопического узла, определяемого при бимануальном исследовании или с помощью

ультразвукового исследования, по мнению многих авторов, занимает в среднем 5 лет. В нашем исследовании продолжительность периода выявления миомы матки до проводимого лечения менее 5 лет отмечена в 46 случаях, что составило 21,4%, более 5 лет — в 169 случаях, что составило 78,6%. Среди всех обследованных пациенток только 20 женщин (9,3%) отметили использование комбинированных оральных контрацептивов в течение жизни (отмена приема препарата не менее чем за один год до включения в исследование), и 3 случая введения внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом (не менее одного года от извлечения до включения в исследование) для стабилизации размеров миоматозного узла.

В ходе гинекологического исследования размеры матки обследованных больных колебались в пределах от нормальных размеров до размеров, соответствующих 16-й неделе беременности. Небольшое увеличение матки, соответствующее 5–7-недельной беременности, выявлено у 74 (34,4%), 8–12-недельной беременности — у 97 (45,1%) и более 12- и до 16-недельной — у 44 (20,5%) больных миомой матки. Пациенткам, которые поступали в отделение с метроррагией по причине миомы матки, была предложена предоперационная консервативная терапия, с целью остановки кровотечения и коррекции анемии. Средний возраст пациенток, получавших гормональную терапию, статистически не отличался от общей группы исследования и составлял $40,4 \pm 1,6$ года в 1-й группе и $43,2 \pm 2,2$ года — во 2-й группе. Структура экстрагенитальной патологии в двух сравниваемых группах статистически значимо не различалась. Основные составляющие гинекологического анамнеза: указания в анамнезе на раннее менархе имели 23,3% (7) из числа больных 1-й группы и 30% — 2-й группы. В структуре жалоб пациенток исследуемых двух групп преобладали обильная менструация и боли внизу живота. По ВАШ в первой группе болевой синдром более 5 баллов отметили 65% больных, а в группе принимавших аГНРГ — 72%. Среднее значение РВАС в группе УА составило 355, а в группе аГНРГ — 414. Уровень гемоглобина у женщин 1-й группы был ниже нормы и составил $92,5 \pm 12,8$ г/л; во второй группе — $102 \pm 12,5$ г/л.

Распределение пациенток в зависимости от локализации миоматозных узлов: субмукозная миома встречалась у 8 (26,6%) пациенток 1-й группы и 11 (36,6%) пациенток — 2-й; субсерозная миома — у 2 (6,6%) пациенток 1-й группы и 3 (10%) — 2-й; интрамуральная миома — у 8 (26,6%) пациенток и 5 (16,7%) — 2-й; сочетанное расположение узлов наблюдалось у 12 (40,2%) пациенток 1-й группы и 11 (36,7%) пациенток 2-й группы.

В клиническом анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови, гемостазиограмме в обеих группах существенных отклонений от нормы не выявлено. Все больные в предоперационном периоде осмотрены терапевтом для исключения противопоказаний со стороны сопутствующей экстрагенитальной патологии. По результатам проведенного нами исследования обе схемы предоперационной консервативной терапии способствовали уменьшению размеров максимальных по размеру миоматозных узлов. На 13-й неделе в среднем уменьшение составило 23,9% в группе получавших 5 мг улипристала и 11,25% в группе получавших бусерелина ацетат. Диапазон изменения размеров самых крупных узлов в группе улипристала составил 8–68%, а в группе аГНРГ — 5–35%. Отмечены 4 случая миграции узла и 3 случая увеличения размеров узлов в группе улипристала ацетата. Применявшиеся схемы в сравниваемых группах способствовали уменьшению размеров матки, хотя уменьшение было значительно более выраженным в группе улипристала ($p > 0,05$). В группе улипристала изменения размеров миомы в зависимости от локализации узлов были различны, что не соответствует данным, полученным зарубежными авторами [21, 22]. Нами было зафиксировано три случая увеличения общих размеров матки и миоматозных узлов в ходе лечения улипристалом в зависимости от локализации узлов. Все 3 случая характеризовались субсерозным расположением узлов с общими размерами матки более 10–11 недель беременности. По результатам гистологического исследования в этих узлах выявлялось нарушение кровообращения с выраженным отеком стромы. Предположительно, это можно объяснить постишемическими изменениями в результате отека. Имеются данные, что чем больше общий размер миоматозного узла, тем меньшее число экспрессирующих в нем рецепторов прогестерона, вследствие чего возможно объяснить меньшее воздействие данной группы препаратов.

Аменорея была индуцирована быстрее у пациенток, получавших улипристал, по сравнению с теми, кто получал бусерелин ацетат; в среднем это происходило в течение 6 ± 4 и 28 ± 8 дней соответственно. Контроль над маточным кровотечением был достигнут значительно быстрее в группах пациенток, получавших 5 мг улипристала, по сравнению с группой получавших бусерелина ацетат ($p < 0,001$).

Обе исследуемые группы показали удовлетворительную реакцию на лечение, количество баллов по шкале РВАС менее 75 было достигнуто у 98% пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетат, и у 79% пациенток, получавших бусерелина ацетат. Медиана баллов по шкале РВАС на 13-й неделе составила 0 для обеих исследуемых групп. Полученные нами данные сопоставимы с данными ряда авторов [21, 22].

Уменьшение маточного кровотечения, обусловленного миомами, сопровождалось нормализацией уровней гемоглобина в обеих исследуемых группах. В ходе проведенного нами лечения у большинства пациенток в обеих группах выявлена коррекция анемии через 3 месяца ($Hb > 120$ г/л): при приеме УА — 93,3% обследованных больных, а в группе аГНРГ — 62,5%. Менструации возобновились в среднем на 28-й день после окончания лечения в группе улипристала и через 45 дней в группе бусерелина ацетата. По завершению 12-недельной терапии СМРП целесообразно рекомендовать оперативное лечение после наступления естественного менструального цикла. Улипристала ацетат оказывает только частичный супрессивный эффект на концентрацию ФСГ, следовательно,

развитие фолликулов полностью не прекращается. Как следствие, концентрации эстрадиола в целом остаются на уровне средней фолликулярной фазы, и у пациенток, получающих улипристала, обычно не возникают симптомы гипоестрогении [1, 5, 9]. Полученные нами данные не противоречат вышеизложенному.

По данным нашего исследования, в сравниваемых группах отмечалось снижение болевого синдрома. 85% пациенток 1-й группы и 80% 2-й отметили снижение болевого синдрома до 5 баллов по ВАШ.

В группе УА плазменные уровни эстрадиола поддерживались на уровне середины фолликулярного цикла, тогда как у пациенток в группе бусерелина в среднем отмечалось значительное уменьшение до постменопаузальных уровней. В соответствии с этим наблюдением, умеренные и выраженные приливы возникали значительно реже при приеме улипристала, по сравнению с бусерелина ацетатом. На 12-й неделе медиана уровня эстрадиола составила 64 пг на миллилитр (234 пмоль на литр) в группе получавших 5 мг улипристала, а в группе получавших бусерелина ацетат — 25 пг на миллилитр (92 пмоль на литр). Доли пациенток, у которых отмечались умеренные или выраженные приливы, составили 6,1% в группе получавших 5 мг улипристала ацетат и 41,6% в группе получавших бусерелина ацетат.

Статистически значимые отличия между 1-й и 2-й группами в отношении процента пациенток, которые предъявляли жалобы на другие неблагоприятные явления или прервали лечение в связи с неблагоприятными явлениями, выявлены не были. В ходе лечения отмечалось транзитное повышение средних уровней общего холестерина (более выраженное в группе бусерелина ацетата по сравнению с группой улипристала ацетата) ($p > 0,05$). Статистически значимые межгрупповые отличия артериального давления и частоты сердечных сокращений на 13-й неделе выявлены не были.

После дообследования всем женщинам было проведено оперативное лечение. Объем оперативного вмешательства определялся в зависимости от возраста пациентки, заинтересованности в репродуктивной функции, количества и локализации миоматозных узлов, а также в соответствии с информированным согласием пациентки на выполнение оптимального объема и хирургического доступа операции. Пациенткам, реализовавшим репродуктивную функцию, с метроррагиями и болевым синдромом, выполнялась тотальная гистерэктомия. Анализ данных, полученных в ходе нашего исследования, показывает, что наиболее частым показанием к оперативному лечению служили: повторяющиеся циклические и ациклические кровотечения, приводившие к различной степени тяжести анемии (80%), стойкий болевой синдром (55%) и нарушение функции соседних с маткой органов (16%). Анализируя продолжительность лапароскопических операций в группах пациенток, прошедших предоперационное гормональное лечение, мы обнаружили, что длительность операции в 1-й группе составила от 60 до 105 минут, средняя длительность хирургического вмешательства была равна $85,35 \pm 12,75$ минуты. Во 2-й группе длительность операции находилась в пределах от 70 до 135 минут и в среднем составляла $88,5 \pm 18,4$ минуты. В 1-й группе была отмечена тенденция к снижению продолжительности операции по сравнению с 2-й группой ($p > 0,05$) (Н. М. Шамугия и соавт., 2015). Фрагментация матки для ее извлечения потребовалась 7 пациенткам 1-й группы и 10 — 2-й группы во время лапароскопической миомэктомии. Для извлечения узлов использовалась электромеханическая морцелляция, а при лапароскопической гистерэктомии предпочтение отдавалось механической морцелляции транвагинальным доступом. Масса удаленного макропрепарата в 1-й группе колебалась от 460 до 1650 г и в среднем была равна $750,65 \pm 215,55$ г; во 2-й группе — от 435 до 1950 г, а среднее значение массы составляло $855,25 \pm 315,45$ г. Различий по массе макропрепарата не найдено. Корреляционный анализ показал, что объем операционной кровопотери, а также продолжительность операции в обеих группах зависели от размеров матки. Статистический анализ показал, что объем кровопотери в ходе операций достоверно значимо отличался у пациенток, прошедших гормональную предоперационную терапию улипристалом, в отличие от аГнРГ. Средняя кровопотеря во время операции в 1-й группе составила $135,45 \pm 25,25$ мл (min — 50 мл, max — 200 мл), а во 2-й группе — $244,5 \pm 153,29$ (min — 50 мл, max — 1100 мл).

Техника стандартной миомэктомии заключается в иссечении псевдокапсулы миомы, выделении миоматозного узла и ушивании ткани матки. Для хирурга важное значение имеет точное определение плоскости вылушивания и псевдокапсулы. В группе улипристала мы не отметили трудностей с определением плоскости вылушивания миоматозных узлов. Капсула оставалась интактной, и не изменялась ткань матки, поэтому и не возникали трудности. Наши данные согласуются с результатами ряда авторов, которые также отмечали, что при предоперационном лечении аГнРГ возникали большие трудности с определением плоскости вылушивания. В исследованиях некоторых авторов сообщалось, что при проведении предоперационного лечения аГнРГ выделение миомы напоминает «очищение от кожуры засохшего апельсина» [5, 14, 16].

Таким образом, при анализе объема, хронометража операций и кровопотери можно заключить, что подготовка улипристала ацетатом создает условия для проведения органосохраняющих операций, минимизируя объем оперативного вмешательства. Улучшается обзор во время операции вследствие уменьшения кровотечения, что способствует снижению продолжительности операции. Результаты нашего исследования подтверждаются данными зарубежных авторов, которые также отметили этот факт [5, 14]. На 12-й неделе средняя толщина эндометрия составила 18 мм в группе получавших 5 мг улипристала ацетата и 5,1 мм в группе получавших бусерелина ацетат ($p < 0,001$). В ходе морфологического исследования узлов миомы ($n = 214$) нами были выявлены следующие гистологические варианты миомы матки: простая лейомиома — 206 случаев (96,3%); пролиферирующая

— 8 случаев (3,7%).

Результаты гистологического исследования соответствовали выявленным молекулярно-биологическим изменениям. Они показали, что, несмотря на свойственный лейомиоме полиморфизм строения даже в пределах одного гистологического варианта (в частности, простых лейомиом, включенных в исследование), в группе получавших СМРП были более выражены склероз и гиалиноз стромы и периваскулярных зон роста с сужением просвета артерий и редукцией микроциркуляторного русла, а также псевдокапсулы опухолей.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что применение СМРП улипристала ацетата в дозировке 5 мг более эффективно, чем инъекции аГнРГ бусерелина ацетата один раз в месяц у пациенток с миомой матки в качестве предоперационной подготовки. На основании анализа полученных нами новых данных и данных литературы концепцию развития миомы матки можно представить следующим образом. Миоматозный узел растет в результате неправильного деления одной гладкомышечной клетки. Все клетки в узле являются идентичными. Моноклональная экспансия описана многими авторами [5, 14, 21, 22]. Патогенез миомы матки включает звенья: клеточная пролиферация миометрия, апоптоз, склероз, фиброз. Опухолевый рост является следствием нарушения баланса между клеточной пролиферацией и апоптозом. Клетки миомы матки обладают значительно более высокой митотической активностью, чем клетки неизмененного миометрия. Ключевые факторы патогенеза миомы матки: половые стероидные гормоны — физиологические регуляторы клеточной пролиферации миометрия. В отличие от нормального миометрия миома матки содержит гораздо больше прогестероновых рецепторов, вследствие чего ткань миомы матки чрезвычайно чувствительна к эстрогенам и прогестерону. Прогестерон играет ключевую роль в контроле роста миомы, так как является сильным митогеном (индуктором пролиферации). Стимуляция пролиферации в миоматозных узлах происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона. Поэтому предоперационное применение СМРП и аГнРГ патогенетически обосновано в качестве комплексного лечения миомы матки у женщин позднего репродуктивного периода. Проведенное нами исследование способствовало повышению показателей репродуктивного здоровья женщин. Учитывая тот факт, что применение СМРП у женщин с нереализованной репродуктивной функцией приводит к значительному уменьшению размеров миомы, минимизируя объем проводимого оперативного лечения, снижая возможные интраоперационные риски и в некоторых случаях приводя к значительному уменьшению объема матки и узлов, возможно остановить развитие заболевания, что приведет к регрессу симптомов и сохранению репродуктивной функции. Применение СМРП может явиться предпосылкой для дальнейшего консервативного терапевтического воздействия в репродуктивном периоде.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Применение СМРП улипристала ацетата у пациенток позднего репродуктивного возраста с симптомной миомой матки в качестве предоперационной подготовки приводит к уменьшению маточного кровотечения и коррекции анемии.
2. Предоперационная подготовка как СМРП, так и аГнРГ показала схожую эффективность в отношении снижения болевого синдрома, обусловленного миомой матки. По шкале ВАШ выявляется уменьшение боли с 8–9 баллов до 2–3 баллов при обоих видах консервативной терапии.
3. Терапия улипристала ацетатом переносится гораздо легче, чем аГнРГ, ввиду более редких симптомов приливов — при приеме СМРП (6,1%) по сравнению с аГнРГ (41,6%).
4. На фоне лечения СМРП наблюдалось достоверно более значимое уменьшение размеров миоматозных узлов (23,9%), чем в группе с аГнРГ (11,25%).
5. Уменьшение размеров миоматозных узлов вследствие консервативной терапии улипристала ацетатом позволило минимизировать объем оперативного вмешательства, чаще выполнять органосохраняющие операции с использованием эндоскопического хирургического доступа.

Литература

1. Адамян Л. В., Сонова М. М., Шамугия Н. М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. № 4. С. 34–38.
2. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
3. Шамугия Н. М., Сонова М. М., Адамян Л. В., Зайратьянц О. В., Логинова О. Н., Ласкевич А. В., Донскова Н. В., Алиева Т. Д. Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристала ацетатом // Проблемы репродукции. 2014. № 6. С. 54–60.
4. Шамугия Н. М., Адамян Л. В., Сонова М. М., Арсланян К. Н., Логинова О. Н., Ласкевич А. В. Новое в лечении миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 3. С. 76–80.
5. Agarwal S. K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications // J Reprod Med. 1998; 43: 293–298.
6. Al-Mahrizi S., Tulandi T. Treatment of uterine fibroids for abnormal uterine bleeding: myomectomy and uterine artery embolization // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007; 21: 6: 995–1005.
7. Cardozo E. R., Clarc A. D., Banks N. K., Henne M. B., Stegmann B. J., Segars J. H. Treestimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States // Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 3.

8. Carpenter T. T., Walker W. J. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies // BJOG. 2005; 112: 321–325.
9. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard Ph., Spitz I. S. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications // Human Reprod Update. 2005; 11: 3: 293–307.
10. Clinical Guideline 44. Heavy menstrual bleeding. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. <http://www.nice.org.uk>.
11. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma — an update // International Journal of Women's Health. 2011; 3: 231–241.
12. Donnez J., Tatarchuk T. F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N. F., Ivanova T., Ugocsai G., Mara M., Jilla M. P., Terrill P. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. (PEARL I) // N Engl J Med. 2012; 366: 5: 409–420.
13. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. F. Baró, Nouri K., Selvaggi L., Sadowski K., Bestel E., Terrill P., Osterloh I. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II) // N Engl J Med. 2012; 366: 5: 421–432.
14. Horak P., Mara M., Dundr P., Kubinova K., Kuzel D., Hudecek R., Chmel R. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids In vivo // International Journal of Endocrinology. 2012; Article ID436174, 6.
15. Maruo T., Ohara N., Yoshida S. Translational research with pro-gesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel releasing intrauterine system // Contraception. 2010; 82: 5: 435–441.
16. McCarthy-Keith D. M., Armstrong A. Y. Innovations in uterine fibroid therapy // Therapy. 2011; 8: 2: 189–200.
17. Parker W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas // Fertil Steril. 2007; 87: 4: 725–736.
18. Stewart E. A., Rabinovich J., Tempany C. M. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids // Fertil Steril. 2006; 85: 22–29.
19. Sinclair D. C., Mastroyannis A., Taylor H. S. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3 // Clin Endocrinol Metabol. 2011; 96: 412–421.
20. Sienera P., Arisio R., Decko A., Farina C., Grana F. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications // Human Reprod. 1997; 12: 1927–1930.
21. Spies J. B., Cooper J. M., Worthington-Kirsch R. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre study // Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 22–31.
22. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids. Sukhbir S. Singh, MD, Liane Belland, MSc, MD, FRCSC Nicholas Leyland, BSc, MD, MHCM, FRCSC Sarah von Riedemann, MSc Ally Murji, MD, MPH, FRCSC. American Journal of Obstetrics and Gynecology. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.206>.
23. Aymara Mas, Marta Tarazona, Joana Dasí Carrasco, Gloria Estaca, Ignacio Cristóbal, and Javier Monleón. Updated approaches for management of uterine fibroids // Int J Womens Health. 2017; 9: 607–617. Published online 2017 Sep 5. DOI: 10.2147/IJWH.S138982.

Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

М. М. Сонова, доктор медицинских наук

К. Н. Арсланян, кандидат медицинских наук

О. Н. Логинова¹, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО МГМУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: poddubnay@yandex.ru.

Современные аспекты комплексного лечения миомы матки/ Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2019; Номера страниц в выпуске: 46-51

Теги: женщины, поздний репродуктивный возраст, опухоли женской половой сферы.
