

УДК 618.14-006.36

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

ОКОРО БОНАВЕНТУРЕ УЧЕ

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Представлены результаты обследования женщин с лейомиомой матки, получавших гормональную терапию. Отмечено, что благодаря использованию гормональных препаратов в некоторых случаях удается избежать оперативного лечения, стабилизировать рост миоматозных узлов и значительно снизить их размеры. В случае неэффективности терапии проводится оперативное вмешательство. Применение гормонального лечения на дооперационном этапе позволило увеличить процент органосохраняющих операций, снизить кровопотерю во время их проведения и уменьшить размер рубца на матке.

*Ключевые слова: лейомиома матки, гормональная терапия, оперативное лечение.*

Лейомиома матки (ЛМ) занимает одно из ведущих мест в структуре доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы. Особенности патогенеза, клинического течения и прогноз ЛМ связаны с гистологической структурой, формой, локализацией лейомиоматозных узлов, возрастом больной и т. д. [1].

В настоящее время одним из наиболее часто применяемых методов терапии ЛМ остается гистерэктомия [2]. Однако в гинекологической практике внедряются органосохраняющие операции, а также мало- и неинвазивные методы

лечения, способствующие снижению роста, рассасыванию ЛМ и восстановлению репродуктивной функции [3].

При выборе метода терапии важно учитывать возраст пациентки, ее репродуктивный анамнез, величину, структуру и локализацию узлов лейомиомы, темпы роста опухоли, состояние эндометрия и придатков матки [4]. Использование комбинированных методов лечения ЛМ повышает эффективность и результативность исходов заболевания, а также способствует снижению частоты осложнений и рецидивов [5].

Прогестагенные препараты снижают имеющуюся у женщин с ЛМ гиперэстрогению за счет преобладания гестагенов. В последнее время в связи с этим получили распространение селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП). Препараты данной группы уменьшают активность эстрогенных рецепторов на клеточных мембранах, обеспечивая снижение риска развития гиперпластических процессов эндометрия и пролиферативной активности миоцитов [6]. Гестагены способствуют угнетению овуляции за счет подавления секреции лютеинизирующего гормона, а также купируют мено- и метроррагии, которые часто наблюдаются у женщин с ЛМ в сочетании с патологией эндометрия [7].

Патогенетически обоснованным в лечении доброкачественных опухолей матки, учитывая их гормонозависимость, является подавление продукции половых стероидных гормонов.

Наиболее распространенным методом блокады секреции половых стероидов яичниками является снижение их гормональной активности под воздействием агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (ГнРг). Указанные лекарственные средства угнетают синтез инсулинподобного фактора роста-1, фактора некроза опухоли, снижают утилизацию тимидина клетками миометрия, блокируя экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Агонисты ГнРг снижают локальную продукцию эстрогенов и оказывают влияние на ЛМ с активацией апоптоза. Комплексное воздействие агонистов ГнРг обеспечивает более быстрый, чем при естественной менопаузе, регресс опухоли — на 30–40% за 4–5 мес [8].

Удаление узлов ЛМ возможно при помощи лапаротомии, лапароскопии и вагинального доступа в зависимости от их количества, величины и локализации [9].

В связи с этим применяются новые методики органосохраняющих операций: эмболизация маточных артерий, удаление миоматозных узлов лапароскопическим доступом с использованием диатермокоагуляции, аргонного, лазерного или криовоздействия, трансцервикальная гистероскопическая абляция или резекция эндометрия и высокочастотный ультразвук [10].

Дифференцированное применение органосохраняющих операций у гинекологических больных с ЛМ позволяет сохранять при этом их генеративную функцию.

Цель исследования — изучить эффективность комбинированного лечения и различных видов гормональной терапии у пациенток с ЛМ.

Проведено обследование 48 женщин с ЛМ, которые были разделены на две клинические группы. Первую составили 20 пациенток, получавших комбинированное лечение: I этап — гормонотерапия агонистами ГнРг (бусерелин-депо 3,75 мг) внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3 мес. При отсутствии эффекта от терапии проводился II этап — оперативный: лапаротомия,

миомэктомия с гистологическим исследованием удаленной ткани. Во вторую группу вошли 28 пациенток, которые до операции получали СМРП (улипристала ацетат 5 мг перорально) 1 раз в день в течение 3 мес. Эффективность лечения оценивали по изменению размеров миоматозных узлов, нормализации общего состояния и интенсивности маточных кровотечений.

Пациентки находились в репродуктивном возрасте (средний возраст составил  $34 \pm 2,2$  года). Длительность заболевания варьировала от трех до пяти лет. Больные предъявляли жалобы на периодически возникающие боли внизу живота, дискомфорт в области малого таза, маточные кровотечения.

Размеры матки, величину, структуру, локализацию узлов, состояние эндометрия, полости матки и придатков оценивали при ультразвуковом исследовании. Особенности гемодинамики и васкуляризации матки с узлами ЛМ определяли с помощью цветного доплеровского картирования.

У 9 (18,7%) пациенток ЛМ сочеталась с аденомиозом, в 6 (12,5%) — с простой гиперплазией эндометрия. Величина миоматозных узлов составляла от 35 до 75 мм в диаметре, они были единичными у 36 (75,0%) пациенток и множественными — у 12 (25,0%).

После первых трех месяцев лечения аменорея наблюдалась у 16 (80%) пациенток первой и у 6 (21%) женщин второй группы. У женщин с метроррагиями кровотечения остановились в среднем через 18 дней после начала применения препарата бусерелин-депо дозой 3,75 мг и через 9 дней — после приема улипристала ацетата в дозе 5 мг.

У всех наблюдавшихся пациенток уже через 3 нед от начала лечения улучшились показатели клинического анализа крови: уровень гемоглобина повысился в среднем на 13 ед., почти вдвое (до 13 мкмоль/л) увеличились показатели железа плазмы крови.

Средний диаметр миоматозных узлов уменьшился на 45% у 16 (80,0%) пациенток первой группы и на 26,0% — у 12 (42,8%) женщин второй группы. После трехмесячной гормональной терапии у 16 (80%) женщин, применявших бусерелин-депо, толщина эндометрия значительно уменьшилась и составила 5–6 мм. В группе пациенток, лечившихся улипристала ацетатом, уменьшение размеров эндометрия отмечено только у 6 (21,4%) больных, его толщина в среднем составила 7 мм.

При отсутствии эффекта от назначенной терапии в плане уменьшения размеров фиброматозных узлов выполняли II, хирургический, этап через месяц после третьей инъекции бусерелина-депо или после трехмесячного применения улипристала ацетата. Операцию методом лапароскопии проводили при размерах узлов до 4–5 см в объеме консервативной миомэктомии, в остальных случаях выполнялась лапаротомия с удалением матки в зависимости от возраста женщины, состояния

шейки матки и придатков. Хирургическому лечению подверглись 12 (60,0%) женщин первой группы и 21 (75,0%) больная второй группы. У всех больных после оперативного лечения произведено гистологическое исследование удаленных тканей, подтвердившее установленный до начала лечения диагноз. Принципиальных различий между группами пациенток при анализе результатов гистологического исследования не выявлено.

Проведенное исследование позволило сравнить эффективность применения препарата бусерелин-депо, относящегося к группе агонистов ГнРг, и лекарственного средства из группы СМРП — улипристала ацетата.

На фоне гормональной терапии перед оперативным вмешательством у пациенток с ЛМ и маточными кровотечениями было установлено, что применение препарата бусерелин-депо требует большего времени (практически в 2 раза) для прекращения кровянистых выделений, чем улипристала ацетата. Это объясняется тем, что улипристала ацетат стимулирует процессы апоптоза у гораздо большего количества клеток ЛМ, чем агонисты ГнРг [11]. Поэтому для максимально быстрой остановки маточного кровотечения, возможно, наиболее предпочтительным вариантом будет применение СМРП в виде улипристала ацетата. Это подтверждается тем, что в группе женщин, получавших СМРП, уровни гемоглобина и сывороточного железа были несколько выше, чем у пациенток, лечившихся агонистами ГнРг.

Однако при сравнении эффективности влияния двух препаратов на размеры ЛМ можно утверждать, что бусерелин-депо оказывает более выраженное воздействие на уменьшение размеров миоматозных узлов, чем улипристала ацетат, так как при использовании агониста ГнРг средний диаметр узлов уменьшается на 48%. Значительное уменьшение размеров узлов матки перед планируемым

оперативным вмешательством может способствовать улучшению исхода операции, выбору наиболее щадящей хирургической тактики, сокращению длительности операции, уменьшению травматичности и кровопотери во время ее проведения.

Антагонисты прогестерона способствуют развитию гиперплазии эндометрия, тогда как СМРП не оказывают стимулирующего действия на эндометрий, что является их важным преимуществом [12]. В наших исследованиях у 5 (18%) пациенток второй группы при использовании улипристала ацетата по данным УЗИ определялось незначительное утолщение эндометрия, что, по-видимому, обусловлено отеком миометрия и подлежащей соединительной ткани, или утолщение стромы за счет увеличения образования коллагена в ее клетках [13].

При использовании бусерелин-депо климактерические симптомы (приливы жара, потливость, раздражительность, плохой сон и другие неприятные ощущения) наблюдались у женщин чаще, чем при применении улипристала ацетата. Возможно, это связано с тем, что агонисты ГнРг снижают уровень эстрогенных гормонов, влияющих на развитие климактерических изменений [14]. Применение улипристала ацетата способствует уменьшению объема миомы без воздействия на уровень эстрадиола в организме женщины [15].

Полученные данные свидетельствуют об эффективности гормонального лечения пациенток с ЛМ на дооперационном этапе в связи с облегчением процесса вылуцивания миоматозных узлов, снижением кровопотери во время операции и уменьшением размера рубца на матке. В некоторых случаях благодаря использованию гормональной терапии удается избежать оперативного лечения, стабилизировать рост миоматозных узлов и значительно уменьшить их размеры.

#### Список литературы

1. Ландеховский Ю. Д. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки / Ю. Д. Ландеховский, И. Е. Фадеев // Акушерство и гинекология.— 2012.— № 5.— С. 39–42.
2. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки: пособ. для врачей / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Шукина [и др.].— М., 2014.— 12 с.
3. Рациональное лечение миомы матки / А. Л. Тихомиров, Г. П. Гришин, А. А. Кочарян [и др.] // Трудный пациент. Гинекология.— 2012.— Т. 6, № 8.— С. 37–41.
4. Самойлова Т. Е. Лейомиома матки: современный взгляд на этиопатогенез, новые медикаментозные методы лечения / Т. Е. Самойлова // Информационный материал АГЭ.— М., 2015.— 5 с.
5. Возможности технологии дистанционной абляции тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении миомы матки / К. В. Лядов, И. С. Сидорова, Ю. Б. Курашвили [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2014.— № 4.— С. 61–68.
6. Опыт применения фокусированной ультразвуковой абляции при лейомиоме матки / Г. Т. Сухих, Т. Е. Самойлова, Д. Ж. Максимова [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 4.— С. 24–28.
7. Тихомиров А. Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения / А. Л. Тихомиров // Трудный пациент. Гинекология.— 2015.— Т. 5, № 9.— С. 4–6.
8. Schwartz S. M. Epidemiology of uterine leiomyoma / S. M. Schwartz // Clin. Obstet. Gynecol.— 2011.— № 44 (2).— P. 316–326.
9. Wyllie A. N. Apoptosis (the 1992 Frank Rose Memorial Lecture) / A. N. Wyllie // Br. J. Cancer.— 2013.— № 67.— P. 205–208.
10. Бурлев В. А. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки / В. А. Бурлев,

- С. В. Павлович, Н. И. Волков // Проблемы репродукции.— 2013.— № 3.— С. 27–31.
11. *Самойлова Т. Е.* Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки / Т. Е. Самойлова, А. И. Гус, Т. С. Ал-Сейкал // Тезисы II Российского конгресса по менопаузе и гинекологии.— М., 2014.— С. 35.
  12. *Киселев В. И.* Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко.— М.: Димитрейд График Групп, 2005.— 2005.— 348 с.
  13. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения); под ред. И. С. Сидоровой.— М.: Мед. информационное агентство, 2012.— 256 с.
  14. *Wang Y.* Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonis in cultured uterine leiomyoma cells / Y. Wang, H. Matsuo, O. Kurachi // Eur. J. Endocrinol.— 2013.— Vol. 146.— P. 447–456.
  15. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata / L. M. Marshall, D. Spiegelman, M. B. Goldman [et al.] // Fertil. Steril.— 2012.— Vol. 70, № 3.— P. 432–439.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

ОКОРО БОНАВЕНТУРЕ УЧЕ

Подано результати обстеження жінок із лейоміомою матки, які отримували гормональну терапію. Відзначено, що завдяки використанню гормональних препаратів у деяких випадках вдається уникнути оперативного лікування, стабілізувати зростання міоматозних вузлів і значно знизити їхні розміри. У разі неефективності терапії проводиться оперативне втручання. Застосування гормонального лікування на доопераційному етапі дало змогу збільшити відсоток органозберігаючих операцій, знизити крововтрату під час їх проведення і зменшити розмір рубця на матці.

*Ключові слова:* лейоміома матки, гормональна терапія, оперативне лікування.

### MODERN APPROACHES TO TACTICS OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MYOMA UTERUS

OKORO BONAVENTURE UCHE

The results of investigation of women with uterine leiomyoma receiving hormone treatment are presented. Through the use of hormone therapy in some cases it is possible to avoid surgical treatment, to stabilize the growth of fibroids and significantly reduce their size. In case of ineffectiveness of hormonal therapy, surgical treatment was performed. The use of hormone replacement therapy in the preoperative stage allowed enlarging the organ, to reduce blood loss during operation and to reduce the size of the scar on the uterus.

*Key words:* uterine leiomyoma, hormone therapy, surgery.

Поступила 05.02.2016