

Миома матки. Безоперационное лечение

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.Ю. Ильина, И.Ю. Гончаров

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

У пациенток детородного возраста в структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает одно из ведущих мест. Если больной миомой матки не показано оперативное лечение, то необходимо рассмотреть вопрос об альтернативных методах. Несомненная роль прогестерона в развитии миомы матки является адекватным обоснованием использования антигестагенов в терапии данного заболевания.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Гинестрил® в дозе 50 мг/сут при лечении симптомной миомы матки размером до 12 нед. условной беременности.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 больных с симптомной миомой матки до 12 нед. условной беременности. Пациентки были поделены на группы: 1-й группе (n=30) назначался препарат Гинестрил® в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 мес., лечение начиналось со второго дня менструального цикла; 2-й группе (n=30) назначался бусерелин инъекционно по стандартной схеме в течение 6 мес. Проведено комплексное клинико-анамнестическое, инструментальное и лабораторное обследование: ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование гормонального профиля, гистероскопия. Эффективность терапии оценивалась через 3 и 6 мес. в ходе лечения, через 3 и 6 мес. после окончания приема препарата.

Результаты исследования: при применении Гинестрила® отмечается менее выраженное уменьшение объема матки, чем при приеме бусерелина, но эффект после лечения сохраняется дольше.

Вывод: клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил® позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: миома матки, медикаментозное лечение, гистероскопия, ультразвуковое исследование, объем матки, эстрадиол, прогестерон, бусерелин, мифепристон, Гинестрил.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 3–6.

ABSTRACT

Uterine myoma. Non-surgical treatment

Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Uterine myoma occupies one of the leading positions in the structure of gynecological diseases among the women of childbearing age. If the woman with uterine myoma have no indications for the surgical treatment, then it is necessary to consider the question of alternative methods of treatment. The role of progesterone in the development of uterine myoma provides enough justification for the use of antigestagens in the therapy of this disease.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of Gynestril® at a dose of 50 mg / daily when used in the treatment of symptomatic uterine myoma with the size of up to 12 weeks of conditional pregnancy.

Patients and Methods: The study involved 60 female patients with symptomatic uterine myoma with the size of up to 12 weeks of conditional pregnancy. Patients were divided into groups: group 1 (n = 30) received Gynestril® at a dose of 50 mg daily for 6 months, treatment started on the second day of the menstrual cycle. Group 2 (n = 30) received buserelin in injections according to the standard scheme for 6 months. During a complex examination, in addition to clinical and anamnestic methods, instrumental and laboratory methods were used: ultrasound examination of pelvic organs, hormonal profile, hysteroscopy. The effectiveness of the therapy was evaluated after 3 and 6 months of treatment, after 3 and 6 months of finishing the drug intaking.

Results: the use of Gynestril® provides less pronounced changes in the decrease of the uterine size as compared to buserelin, but it has a longer effect after treatment.

Conclusion: clinical efficacy and good tolerability of the Gynestril® allows its successful use for the treatment of the uterine myoma in women of reproductive age.

Key words: uterine myoma, medication, hysteroscopy, ultrasound, uterine size, estradiol, progesterone, buserelin, mifepristone, Gynestril.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment // RMJ. 2018. № 2(1). P. 3–6.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного возраста [1–3]. У пациенток детородного

возраста в структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает одно из ведущих мест. Несмотря на совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения, частота встречаемости данной патоло-

гии не только не снижается, но и отмечается тенденция к ее неуклонному росту (Е. Tamawa et al., 2011). Данная доброкачественная гормонально зависимая опухоль требует преимущественно радикального лечения, в связи с чем по поводу миомы матки выполняется до 50–70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах [1, 4, 5].

Однако, по данным зарубежной и отечественной литературы, у 50% пациенток в ближайшие и отдаленные сроки после оперативного вмешательства существенно ухудшается качество жизни, появляются психоэмоциональные, нейроэндокринные и соматические нарушения. Резко возрастает дефицит половых стероидов (прежде всего, эстрогенов), что способствует системным изменениям в органах и тканях, дефицит андрогенов усугубляет клиническую картину. Такие же изменения возникают в 30% случаев у пациенток после гистерэктомии с сохранением придатков с одной или с обеих сторон [6–8]. Развитие подобной симптоматики связано со снижением функции яичников из-за нарушения анатомии, иннервации и кровоснабжения [6, 8].

В вопросе реабилитации пациенток после гинекологических операций наиболее значимой является проблема отдаленных результатов гистерэктомии [8]. Если больной миомой матки не показано оперативное лечение, то необходимо рассмотреть вопрос об альтернативных методах. На сегодняшний день активно обсуждается вопрос профилактики развития и консервативного лечения миомы матки, что в некоторой степени может уменьшить число хирургических вмешательств.

Учитывая, что определенную роль в развитии миомы матки играют эстрогены и различные изоформы прогестерона в сочетании с повышенным содержанием митогенных факторов роста, гормональной терапии отведено ведущее место в консервативном лечении данного заболевания [1, 9–11].

В литературе есть мнение, что при бессимптомном течении миом, за исключением миом больших размеров (более 5 см), нет оснований для назначения лекарственных средств [1, 4]. По данным других авторов, выжидательная тактика при бессимптомном течении миомы матки и небольших размерах недопустима, т.к. в последующем это может привести к оперативному лечению [12, 13].

Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптоматику, обусловленную миомой матки, но и временно воздействовать на объем миоматозных узлов. Однако продолжительность лечения ограничена сроком 6 мес. в связи с риском побочных эффектов. После отмены препарата через 2–3 мес. объемы миоматозных узлов приближаются к исходным параметрам [1, 14].

В настоящее время для лечения миомы матки используется улипристала ацетат, который влияет на размер миоматозного узла, не оказывая при этом побочных гипоэстрогенных эффектов [1, 15].

Мы представляем опыт медикаментозного лечения миомы матки синтетическим стероидным препаратом, конкурентным ингибитором прогестерона – мифепристоном (Гинестрил®). Клинический эффект его обусловлен бло-

кированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Препарат является также антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. В настоящее время используется в качестве монотерапии у больных миомой матки. Одной из важнейших особенностей действия Гинестрила является отсутствие гипоэстрогений, поэтому не наблюдается ни вазомоторных симптомов, ни снижения минеральной плотности костной ткани. Рекомендованная доза для лечения миомы матки – 50 мг/сут.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Гинестрил® в дозе 50 мг/сут при лечении симптомной миомы матки размером до 12 нед. условной беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе оценки эффективности препарата на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова (Москва) было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 60 больных миомой матки.

Критерий отбора в исследование – наличие симптомной миомы матки до 12 нед. условной беременности.

Из исследования исключались больные: в возрасте более 45 лет; с миомой матки с узлами 0-го типа субсерозной и субмукозной локализации; полипами эндометрия, атипичической гиперплазией и раком тела матки; опухолями яичников и молочных желез; подозрением на саркому матки; острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелой соматической патологией; размерами матки более 12 нед. условной беременности; аллергическими реакциями на мифепристон; беременностью; в периоде лактации.

В процессе комплексного обследования, кроме клинико-anamnestических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы.

1. Эхографическое исследование органов малого таза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось с ультразвуковым триплексным ангиосканированием сосудов малого таза с определением скорости кровотока по маточным, яичниковым артериям и их ветвям. Исследование выполнялось на аппарате Ultramarc-8 фирмы ATL (США), снабженном секторальным механическим датчиком с частотой 5,0, 7,5 и 10 МГц, и аппарате Acuson 128/XP-10 фирмы Acuson (США) с мультичастотным секторным датчиком 2,5–4 МГц, мультичастотным конвексным датчиком 2,5–3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 и 7,0 МГц. УЗИ выполнено сотрудниками отделения ультразвуковой диагностики ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.
2. Исследование гормонального профиля, включающее определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола в сыворотке крови, проводилось при помощи хемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппаратах Architect 2000 SR фирмы Abbott (Германия) до начала лечения, через 3 и 6 мес. после начала лечения в клинической диагностической лаборатории «Медсервис/Диагностика».
3. Гистероскопия выполнялась с помощью эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz (Германия) по стандартной методике. Для анестезиологического пособия при гистероскопии применяли внутривенный наркоз. Под контролем гистероскопии выпол-

няли отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки.

Препарат Гинестрил® назначался с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов 30 пациенткам в возрасте от 25 до 45 лет в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 мес., лечение начиналось со второго дня менструального цикла. Средний возраст пациенток 1-й группы составил $35,0 \pm 4,27$ года.

Для сравнения была выделена группа пациенток, которым с целью уменьшения размеров миомы матки назначался бусерелин инъекционно по стандартной схеме в течение 6 мес. Средний возраст пациенток 2-й группы составил $38,2 \pm 3,4$ года.

Эффективность проведенной терапии оценивалась через 3 и 6 мес. в ходе лечения, через 3 и 6 мес. после окончания лечения.

При сборе анамнеза в 1-й группе 29 (96,7%) пациенток предъявляли жалобы на обильные менструации, у 12 из них менструации были болезненными и у 23 длительными (от 8 до 10 дней). При сборе анамнеза во 2-й группе 26 (86,7%) пациенток предъявляли жалобы на обильные менструации, у 8 из них менструации были болезненными и у 19 длительными (от 8 до 10 дней).

При проведении сравнительного анализа наследственности, детородной функции, гинекологического статуса, сопутствующей патологии обе группы были сопоставимы, значимых отличий не выявлено.

При УЗИ у большинства (58,6%) пациенток с миомой матки были выявлены единичные миоматозные узлы. В зависимости от локализации и характера роста 15% из них были отнесены к субсерозным узлам I типа, 27,1% – к субсерозным II типа, 18,7% – к интерстициальным и 41,1% – к субмукозным узлам II типа. Более чем у половины (53,4%) больных при изучении структуры и кровоснабжения узлов были выявлены интерстициальные и интерстициально-субсерозные миомы неоднородной экоструктуры, повышенной экзогенности с преобладанием периферической васкуляризации над центральной. В 31,9% случаев было установлено наличие гипоехогенных узлов с неоднородной экоструктурой и смешанной васкуляризацией, в большинстве случаев – субмукозных II типа. Еще один тип узлов – изоэхогенные с однородной экоструктурой и смешанным типом васкуляризации – относились преимущественно к интерстициальной локализации.

Учитывая наличие нарушений менструальной функции, до начала проведения терапии 19 (63,3%) пациенткам проводилось отдельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным морфологического исследования нарушений выявлено не было, и исследование было продолжено.

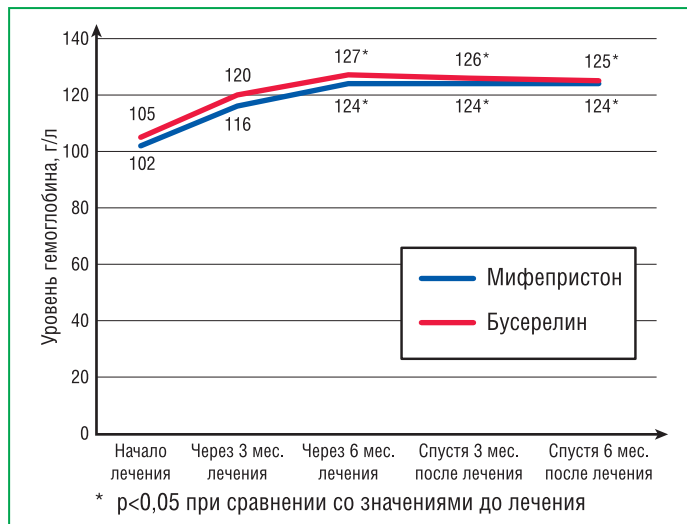


Рис. 1. Изменение уровня гемоглобина у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения и после него

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По итогам лабораторных исследований до начала лечения было установлено достоверное снижение основных показателей общеклинического анализа крови по сравнению с нормативными показателями, динамика уровня гемоглобина отображена на рисунке 1. По данным клинического анализа крови установлено достоверное снижение частоты анемии.

Данные литературы указывают на важную роль нарушений гормонального гомеостаза в патогенезе пролиферативных заболеваний [16, 17]. Однако в нашем исследовании у пациенток до лечения средние показатели ЛГ, ФСГ, эстрадиола находились в пределах референсных значений, установленных для репродуктивного возраста, и не имели достоверных различий. На фоне лечения мифепристомом и спустя 6 мес. после лечения значимых отличий не было. При применении бусерелина отмечалось закономерное достоверное повышение уровней ФСГ и ЛГ и достоверное снижение уровня эстрадиола до уровней, характерных для постменопаузального периода, с чем и были связаны побочные эффекты у пациенток 2-й группы. Однако через 6 мес. после лечения все показатели значимо не отличались от показателей, имевшихся до лечения (табл. 1).

При изучении динамики изменений размеров матки в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки у пациенток 1-й группы на 30%, у пациенток 2-й группы на 35%, т. е. на фоне лечения бусерелином отмечается более выраженное уменьшение объема матки. Однако через 6 мес. после лечения объем матки увеличил-

Таблица 1. Результаты исследования уровней гормонов у пациенток 1-й и 2-й групп до лечения, на фоне лечения и после его окончания

Показатель	Мифепристон, N=30			Бусерелин, N=30		
	до лечения	через 6 мес. лечения	через 6 мес. после лечения	до лечения	через 6 мес. лечения	через 6 мес. после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	7,6±3,1	7,9±3,4	8,2±2,5	8,2±4,1	36,8*±6,4	9,4±3,8
ФСГ, мМЕ/мл	10,2±2,6	9,4±3,6	9,4±2,8	9,1±4,2	44,9*±7,7	7,8±5,3
Эстрадиол, пкмоль/л	219,2±35,7	238,5±24,1	243,2±24,6	262,5±38,1	78,5*±21,4	249,3±30,4

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении со значениями до лечения

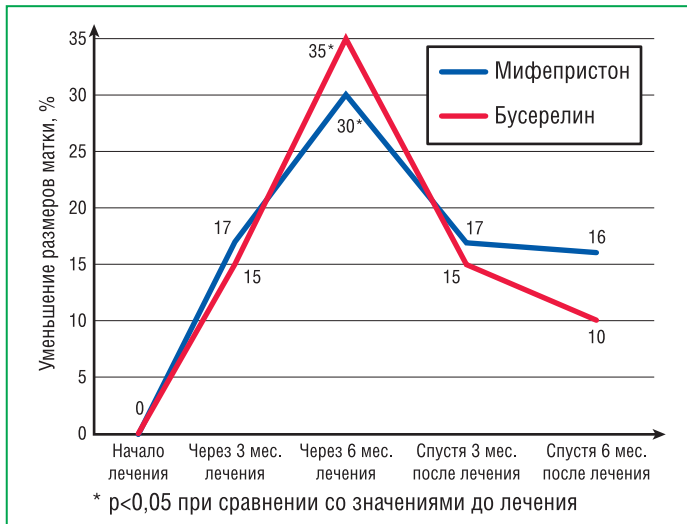


Рис. 2. Уменьшение размеров матки у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лечения и после него

ся, причем при использовании бусерелина более значительно (рис. 2).

У пациенток 1-й группы в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки в 1,2 раза через 3 мес. терапии, в 1,4 раза через 6 мес. Через 6 мес. после окончания лечения отмечалось незначительное увеличение объема матки, но при сравнении с исходными данными размеры матки были в 1,2 раза меньше. У пациенток 2-й группы в процессе лечения и после него отмечено уменьшение объема матки в 1,18 раза через 3 мес. терапии, в 1,5 раза через 6 мес. Через 6 мес. после окончания лечения отмечалось увеличение объема матки, но при сравнении с исходными данными размеры матки были в 1,1 раза меньше.

То есть при применении Гинестрила отмечается чуть менее выраженное уменьшение объема матки, чем при применении бусерелина (без статистически достоверной разницы между группами пациенток), но эффект после лечения сохраняется дольше (рис. 2).

В процессе лечения препаратом Гинестрил® отмечалось значительное увеличение толщины эндометрия на фоне аменореи в отличие от 2-й группы, где на фоне лечения отмечалось значительное уменьшение М-эхо. Так, через 3 мес. терапии у пациенток 1-й группы М-эхо увеличилось в 1,4 раза, через 6 мес. – в 1,9 раза, через 3 мес. по-

сле окончания терапии средняя величина М-эхо была меньше в 1,16 раза по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

На фоне применения препарата Гинестрил®, помимо увеличения толщины эндометрия, отмечалось изменение его структуры: неоднородность, множественные анэхогенные включения.

Учитывая данные УЗИ органов малого таза, в связи с подозрением на гиперплазию эндометрия в ходе исследования 11 (36,7%) пациенткам 1-й группы проводилось раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным гистологического исследования отмечался пролиферативный эндометрий с кистозным расширением желез, что не является морфологической картиной железистой гиперплазии эндометрия.

Учитывая результаты гистологического исследования (отсутствие гиперплазии эндометрия), от проведения раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии в дальнейшем отказались.

Сразу после отмены препарата пациентки 1-й группы отмечали обильную и продолжительную первую после проведенного курса лечения менструацию. При УЗИ органов малого таза после прекращения кровяных выделений патологии не выявлено, толщина эндометрия соответствовала ранней пролиферативной фазе. В дальнейшем нарушений менструальной функции не отмечалось.

Выводы

Сравнительный анализ эффективности применения препаратов мифепристона и бусерелина показал преимущество препарата Гинестрил® (мифепристон) при лечении симптомной миомы матки у женщин. Изучение динамики изменений размеров матки в процессе лечения мифепристомом и бусерелином и после лечения показало достоверно значимое уменьшение размера матки по обоим препаратам, однако эффект после лечения Гинестрилом сохранялся дольше.

Клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил® позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. 2014. 100 с. [Mioma matki: diagnostika, lechenie i rehabilitacija. Klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh / pod redakciej L.V. Adamjan. 2014. 100 s. (in Russian)].
2. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil. 2013. Vol. 171 (2). P.329–332.
3. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366(5). P.409–420.
4. Национальное руководство. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, Сухих Г.Т., Радзинского В.Е. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2017. 1063 с. [Nacional'noe rukovodstvo. Ginekologija/ pod red. G.M. Savelevoj, Suhij G.T., Radzinskogo V.E. M.: GOJeTAR-Media. 2017. 1063 s. (in Russian)].
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: МИА. 2006. 174 с. [Tihomirov A.L., Lubnin D.M. Mioma matki. M.: MIA. 2006. 174 s. (in Russian)].
6. Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М. 2000. С. 135–167 [Makarov O.V., Smetnik V.P., Dobrohotova Ju.E. Sindrom postgisterjektomii. M. 2000. S. 135–167 (in Russian)].
7. Веревкина О.М. Корреляционные модели особенностей клинической картины постгистерэктомического синдрома // Аспирантский вестник Поволжья. Акушерство и гинекология. 2010. № 7–8. С.78–83 [Verevkina O.M. Korrelacijonnye modeli osobennostej klinicheskoj kartiny postgisterjektomicheskogo sindroma // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. Akusherstvo i ginekologija. 2010. № 7–8. S.78–83 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Динамика изменений размеров матки и толщины эндометрия у пациенток 1-й и 2-й групп в ходе исследования

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Через 6 мес. после лечения
Мифепристон				
Объем матки, см ³	168,2±19,4	139,6±20,6	117,7*±14,2	141,3±17,3
М-эхо, мм	7,2±1,4	9,8*±2,5	13,8**±2,3	6,4±1,7
Бусерелин				
Объем матки, см ³	202,8± 20,1	172,4±17,5	131,8*±16,8	182,5±18,1
М-эхо, мм	7,2±0,8	3,1±0,5	3,0±0,5	6,4±1,2

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении со значениями до лечения, ** $p < 0,05$ при сравнении со значениями в группе сравнения