

Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки

Д.м.н., проф. А.А. ПОПОВ, к.м.н. О.В. МАЧАНСКИТЕ, к.м.н. Т.Н. МАНАННИКОВА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
(дир. — акад. РАН, проф. В.И. Краснопольский)

Surgical and medical treatment in reproductive-aged patients with uterine myoma

Prof. A.A. POPOV, MD; O.V. MACHANSKITE, Cand. Med. Sci.; T.N. MANANNIKOVA, Cand. Med. Sci.

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Миома матки встречается примерно у 25% женщин репродуктивного возраста. Единого мнения об этиологии, патогенезе этого заболевания нет. Однако доказано бесспорное влияние гормональных изменений в организме женщины на появление зачатков миоматозных узлов и их рост. Лечение пациенток репродуктивного возраста с симптомной миомой матки чаще всего хирургическое. Наиболее популярным методом лечения больных с миомой матки является своевременное и последовательное применение оперативных и медикаментозных этапов. В настоящее время ведется разработка препарата для длительного применения с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами. Новым препаратом для лечения больных с миомой матки, разрешенным к применению в России, является улипристал ацетат.

Ключевые слова: миома матки, репродуктивный возраст, миомэктомия, лапароскопия, гистерорезектоскопия, бесплодие, улипристал ацетат.

Uterine myoma occurs in approximately 25% of reproductive-aged women. There is no consensus of opinion as to the etiology and pathogenesis of this disease. However, there is evidence that female hormonal changes have an unquestionable impact on the occurrence of rudiments of myomatous nodules and their growth. The surgical treatment of reproductive-aged patients with symptomatic uterine myoma is most common. The timely and successive use of surgical and medical stages is the most popular treatment for patients with uterine myoma. A long-acting agent with the highest efficacy and the fewest side effects is being designed now. Ulipristal acetate is a novel drug registered for use in Russia to treat patients with uterine myoma.

Key words: uterine myoma, reproductive age, myomectomy, laparoscopy, hysteroresectoscopy, infertility, ulipristal acetate.

Миома (фиброма) матки как моноклональная опухоль мышечных клеток является самой распространенной доброкачественной опухолью матки у женщин репродуктивного возраста. Клинически миома проявляется у 25% женщин, хотя диагностируется намного чаще. Единого мнения о количестве заболевших миомой матки ни в отечественной, ни в иностранной литературе нет. Есть данные, что миомой матки болыны от 40 до 70% женщин [2].

Данные об этиологии и патофизиологии миомы матки не однозначны и характеризуются недостаточным количеством доказательств для формирования единого мнения об этих процессах. Определены некоторые этиологические факторы — это этническая принадлежность, число родов, генетическая предрасположенность (L. Marshall и соавт., 1997). Учитывая, что миома редко появляется до наступления менархе и активно регрессирует после менопаузы, бесспорно влияние нарушения выработки гормонов (эстрогенов и прогестерона) на формирование миоматозных зачатков и их рост [5].

К наиболее частым жалобам относится дисменорея (гиперполименорея), которая нередко приводит к анемии. Также пациентки страдают от диспареунии, тазовых болей, которые не носят циклического характера, от раз-

личных симптомов, связанных с нарушением мочеиспускания.

Даже наличие одного симптома (а один симптом бывает редко) негативно отражается на качестве жизни женщины и ее производственной активности. По данным А. Zimmermann и соавт. [5], 53,7% пациенток отмечали выраженное снижение качества их жизни, 42,9% обращали внимание на отрицательное влияние миомы на характер сексуальной жизни, 27,7% пациенток жаловались на изменения семейной жизни и отношений в семье [5].

В качестве основных методов лечения пациенток с миомой матки используются хирургические вмешательства. В последнее десятилетие диапазон хирургических методов расширился: лапаротомические, лапароскопические, гистероскопические операции, эмболизация сосудов миомы матки, фокусная ультразвуковая абляция (ФУЗ-абляция) миомы матки.

Если у пациентки репродуктивного возраста диагностирована миома матки, решение относительно лечения следует принимать, исходя из многих факторов:

1. Клинические проявления миомы (кровотечение, нарушение функции смежных органов, хроническая тазовая боль).

2. Размер и темпы роста миомы.
3. Локализация и количество узлов.
4. Репродуктивные планы пациентки.
5. Эффект от проводимой медикаментозной терапии.

Факторы, влияющие на принятие решения о хирургическом лечении больных с миомой матки

Кровотечение. Наиболее частой жалобой пациенток является гиперполименорея. Без нарушений менструального цикла анемия может быть обусловлена депонированием крови в увеличенной миоматозными узлами матке. При решении вопроса о необходимости операции следует учитывать не просто факт анемии, а степень ее выраженности (II или III степени анемии, не поддающиеся медикаментозной коррекции).

Сдавление смежных органов. Нередко показанием к операции служат симптомы сдавления смежных органов (мочевой пузырь, прямая кишка), что чаще наблюдается при больших размерах опухоли. Симптомы сдавления мочевого пузыря могут провоцировать ложное недержание мочи при напряжении и служить поводом для необоснованного выполнения антистрессовой операции.

Боль. Реже пациентки с миомой матки предъявляют жалобы на хроническую тазовую боль, которая является следствием нарушения питания в узле, либо сдавления смежных органов. Это отчетливо регистрируется при ультразвуковом и доплерометрическом сканировании.

Рост миоматозных узлов. Быстрый рост миоматозных узлов (скорость роста за полгода соответствует увеличению матки до 2—4 нед беременности) может быть единственным истораживающим симптомом. Только 0,5—1% миоматозных узлов имеют злокачественные клетки. Злокачественную опухоль сложно диагностировать на дооперационном этапе, только быстрый рост такого узла может вызвать у врача онконастороженность.

Локализация миоматозных узлов. Имеется несколько классификаций расположения узлов миомы. В России принята классификация по отношению расположения узлов миомы в слоях стенки матки (субмукозная, интерстициальная и субсерозная), по отношению их расположения в отделах матки — типичное и атипичное (шеечное, перешеечное, интралигаментарное). Хирургическое лечение подслизистой миомы матки и миомы матки, расположенной атипично, рекомендуется проводить в 100% случаев. Подслизистая миома матки редко может протекать бессимптомно. Однако у пациенток с такой локализацией узла, наличием репродуктивных планов и отсутствием симптомов хирургическое лечение является обязательным. Исключением могут быть пациентки с выраженной экстрагенитальной патологией, при которой риск анестезиологических осложнений превышает таковой, связанный с наличием подслизистой миомы. Также выжидательная тактика при бессимптомной миоме матки возможна у женщин позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе.

Миома матки и бесплодие. В последние десятилетия из-за отложенного деторождения в развитых странах миома матки диагностируется у пациенток с незавершенной детородной функцией. Это диктует новые подходы к лечению больных с миомой матки, потому что необходимо не просто сохранить матку как важный орган тазовой архитектоники, но и нанести минимум повреждений его функциям, планируя, что к ним будут предъявляться повышенные требования.

В случае планирования беременности при наличии интерстициального и субсерозно-интерстициального уз-

ла более 40 мм в диаметре показано проведение миомэктомии. Миоматозный узел более 40 мм в диаметре приводит к выраженному нарушению анатомии тубоовариального комплекса, изменению формы полости матки и ее сократительной активности.

При наличии пограничных размеров миоматозных узлов (менее 40 мм), бессимптомного течения заболевания, хирургическое лечение может быть предложено только при отсутствии других факторов бесплодия. В таких случаях показания к миомэктомии должны быть строго индивидуальными [1].

В зависимости от локализации миоматозные узлы можно удалить посредством оперативной гистероскопии, лапароскопии или лапаротомии. При этом сохраняется матка и способность пациентки к деторождению. Необходимо отметить, что лапароскопические операции характеризуются более низким риском образования спаек, чем открытая лапаротомия.

Даже после успешного проведения операции пациентке необходимо информировать относительно возможного рецидива заболевания. Такие рецидивы после миомэктомии отмечались примерно у 25% пациенток.

Оперативная гистероскопия (гистерорезектоскопия) в случае подслизистой (субмукозной) миомы матки является предпочтительным методом лечения благодаря оптимальному доступу, минимальным периоперационным осложнениям и короткому периоду реабилитации. Для данного доступа наиболее принципиальными критериями являются размеры узла (до 3 см), их количество (не более 2), тип миоматозного узла по Вамштейнеру (0 и I типы субмукозных узлов) и расстояние от наиболее выступающей части узла до серозного покрова матки (более 10 мм). В редких случаях возможно удаление небольших (2 см) интерстициальных узлов с центростремительным ростом (узлов II типа). Неизбежное формирование глубокой «ниши» при такой локализации узла может послужить причиной несостоятельности рубца при последующей беременности.

Миомэктомия лапароскопическим доступом выполняется при интерстициальных, субсерозно-интерстициальных и субсерозных узлах. Выбор лапароскопического доступа должен основываться на совокупности следующих критериев — размеров узлов, их количества, репродуктивного прогноза. Так, при размерах миомы матки более 10—12 см, множественной локализации (более 3—5 узлов), значительном увеличении общих размеров матки (более 14—16 нед беременности) целесообразно выполнение миомэктомии лапаротомическим доступом.

После проведения миомэктомии как лапароскопическим, так и лапаротомическим способом с целью предупреждения спаечного процесса в области органов малого таза рекомендуется применять противоспаечные барьеры. Этот этап операции является чрезвычайно важным у пациенток с бесплодием.

Относительно новыми методами лечения являются миолитические процедуры, такие как абляция импульсами фокусированного ультразвука (ФУЗ-абляция) миометрия и эмболизация маточных артерий. В настоящее время имеется немного данных относительно безопасности и эффективности вышеназванных методик, особенно у женщин, планирующих беременность.

Лечение больных с миомой матки традиционно было и остается преимущественно хирургическим. Но в последнее время точка зрения акушеров-гинекологов о ле-

чении больных с миомой матки не характеризуется такой однозначностью, и более часто применяемым становится медикаментозно-хирургический метод. Лечение должно быть максимально индивидуализировано по следующим причинам:

— не при всех миомах матки требуется обязательное хирургическое лечение;

— при лечении больных с миомой матки большое значение имеют размер миомы, изменение размера за определенное время, число миоматозных узлов, их локализация, возраст пациентки, ее желание сохранить способность к деторождению;

— возможная анемия может и должна быть скорректирована;

— целесообразно уменьшение размеров крупных узлов миомы матки перед удалением.

Возможности эффективной длительной медикаментозной терапии в настоящее время ограничены. Поиск препарата, максимально безопасного для репродуктивной функции женщины и отвечающего всем требованиям предоперационной подготовки пациентки, обладающего минимумом осложнений и возможностью пролонгированного приема, — это задача фармацевтического сообщества.

Оральные контрацептивы часто используются как средства, регулирующие объем менструальной крови и вследствие этого могут рассматриваться как медикаментозная предоперационная коррекция анемии, в то же время предполагается их влияние на рост миоматозных узлов из-за содержания в них эстрогена.

Антиэстрогены обладают выраженным обратимым (через 60—90 дней после прекращения приема) антиэстрогенным действием в сочетании с незначительными, по сравнению с тестостероном, андрогенным и анаболическим эффектами. Антигонадотропный эффект реализуется несколькими путями, в том числе посредством ингибирования высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или подавления продукции гипофизом ФСГ и ЛГ у женщин. В связи с этим у пациентки, принимающей антиэстрогены, снижается пролиферация эндометрия, вплоть до аменореи, и уменьшается в размере объем миомы.

Однако обилие побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы, таких как акне, гирсутизм, нерегулируемый набор массы тела, раздражительность, приливы жара, уменьшение размера молочных желез, часто является противопоказанием для их широкого применения. К тому же отсутствуют рандомизированные исследования, представляющие данные о том, что эффект от лечения больных с миомой матки антиэстрогенами превосходит ущерб от побочного антигормонального влияния на организм женщины [6].

Агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) положительно зарекомендовали себя как препараты для консервативного лечения больных с миомой матки, так и для медикаментозной предоперационной подготовки. Они высокоэффективны для снижения объема менструальной крови и вследствие этого для лечения пациенток с анемией, также они существенно снижают объем миоматозного узла. Предоперационное назначение а-ГнРГ перед миомэктомией приводит не только к выраженному снижению размеров опухоли, но и к снижению васкуляризации миомы, что значительно облегчает проведение миомэктомии. Но при применении а-ГнРГ — блокаторов выработки женских поло-

вых гормонов (эстроген и прогестерон) — у пациенток возникают симптомы псевдоменопаузы. Это само по себе может являться причиной снижения качества жизни пациентки, ее сексуальной функции и должно быть заранее оговорено. Хорошо себя зарекомендовала «add-back»-терапия, когда пациентке наряду с а-ГнРГ назначают минимальные дозы эстрогенов для нивелирования побочных явлений деэстрогенизации. Однако необходимо учитывать, что назначение «add-back»-терапии влечет за собой недостаточный эффект действия а-ГнРГ на рост миомы матки [7, 8].

Достаточно непродолжительное время назад было предложено применение ингибиторов ароматазы для лечения миомы матки. Ингибиторы ароматазы оказались такими же эффективными, как и а-ГнРГ, побочные эффекты были выражены менее ярко. Однако в связи с малоизученностью и отсутствием данных о влиянии на массу тела, а самое главное о безопасности возможного влияния на плод, использование этих препаратов резко ограничено у женщин с незавершенной репродуктивной функцией [9].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМПР), к которым относится улипристала ацетат, являются новыми препаратами [3], разрешенными к применению при лечении больных с миомой матки, в том числе и в нашей стране. СМПР — это новая и перспективная группа препаратов, предназначенная для целевой терапии патологических процессов, развивающихся в прогестерон-чувствительных тканях (M. Rein и соавт., 1995).

Улипристала ацетат является селективным модулятором рецепторов прогестерона, который эффективно влияет на деятельность рецепторов прогестерона с апоптотической и антипролиферативной активностью в клетках миоматозной ткани.

Применение улипристала ацетата приводит к снижению потери крови при менструации (к аменорее), уменьшению хронической тазовой боли и объема миомы матки в течение нескольких недель. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4—5 нед, а уменьшение объема миомы матки может сохраняться в течение периода до 6 мес. Кроме того, лечение улипристала ацетатом уменьшает боль, связанную с миомой матки, улучшает качество жизни пациентки, не было выявлено никаких проблем относительно безопасности его применения.

Проведены два клинических рандомизированных исследования [4]. По данным этих исследований, средний промежуток времени до прекращения кровотечения составил 7 и 5 дней у пациенток, принимавших 5 и 10 мг улипристала ацетат соответственно. При всех видах терапии уменьшение объема миоматозных узлов составило от –66 до –25%. Также отмечено благоприятное влияние улипристала ацетата на синдром хронической тазовой боли у пациенток.

Выраженные побочные эффекты не отмечались. Наиболее распространенными нежелательными эффектами при приеме улипристала ацетата были головная боль и болезненность молочных желез.

Таким образом, улипристала ацетат в таблетках, содержащих 5 или 10 мг, является первым в своем классе препаратом СМПР для перорального применения в течение 12 нед. Прием этого препарата способствует остановке маточного кровотечения, коррекции анемии, уменьшению миомы матки. Улипристал не оказывает гипоестро-

генных побочных эффектов и улучшает качество жизни пациентки.

Таким образом, интермиттирующие курсы 3-месячного лечения улипристала ацетатом с периодами без лечения представляют собой потенциальную возможность длительного медикаментозного лечения больных с миомой матки без применения хирургической миомэктомии,

что особенно важно для женщин с невыполненной репродуктивной функцией.

Своевременное, этапное назначение хирургической миомэктомии и медикаментозного лечения позволит расширить диапазон индивидуальной и органосохраняющей терапии у женщин репродуктивного возраста на высоко-современном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреева Е.А.* Индивидуализированный подход к лечению миомы матки. Международный конгресс с курсом эндоскопии, 27-й: Материалы. М 2014.
2. Миома матки: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамян. М 2014.
3. *Biglia N., Carinelli S., Maiorana A.* Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Design Development and Therapy* 2014; 8: 285—292.
4. *Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J.* Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 6: 1565—1573.
5. *Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefers M., Geppert K.* Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012; 12: 6.
6. *Ke L.Q., Yang K., Li J., Li C.M.* Danazol for uterine fibroids [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007692.
7. *Lethaby A.E., Vollenhoven B.J., Sowter M.C.* Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids[review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD00547.
8. *Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S.* A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropine-releasing hormone agonist (toreline) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010; 93: 1: 192—198.
9. *Varelas F.K., Papanicolaou A.N., Vavatsi-Christaki N., Makedos G.A., Vlassis G.D.* The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 3: 643—649.