

# Предоперационная подготовка больных миомой матки: целесообразность и эффективность

А.И.Давыдов, Е.М.Чочаева, В.М.Пашков, В.М.Лебедев, М.Н.Шахламова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

**Цель.** Изучение эффективности улипристала в качестве медикаментозной подготовки больных миомой матки, которым планировалась миомэктомия.

**Пациенты и методы.** Обследованы 34 пациентки в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст – 29,3 ± 2,4 лет). Величина матки варьировала от 7 до 14 нед условной беременности, в среднем 9,8 ± 2,1 нед. Длительность заболевания колебалась от 4 мес до 6 лет, в среднем 2,8 ± 1,6 лет. Во всех (100%) наблюдениях в качестве дополнительного метода диагностики миомы матки использовалось трансвагинальное ультразвуковое сканирование, в 16 (47,05%) – гистероскопия и в 11 (32,3%) – магнитно-резонансная томография. С учетом результатов комплексного обследования диагностированы следующие типы миомы матки: 0-й тип – 4 (11,7%) наблюдения; 1-й – 6 (17,6%); 2-й – 9 (26,5%); 3–5-й – 11 (32,3%); у 4 (11,7%) пациенток репродуктивного возраста диагностирован единственный узел миомы гибридной локализации – 2–5-го типов (одновременная деформация контуров эндометрия и серозного покрова матки). Улипристал назначали по 5 мг (1 таблетка) в сутки внутрь независимо от времени приема пищи. У 24 (70,6%) пациенток длительность терапии составила 24 нед (2 курса по 12 нед), у 10 (29,4%) – 12 нед.

**Результаты.** Прекращение менструаций, связанное с приемом улипристала, отмечено у 28 (82,3%) женщин: 87,5% среди пациенток с повторным 3-месячным курсом терапии и 70% – с однократным 3-месячным курсом лечения. Уменьшение объема миоматозных узлов отмечено у 30 из 34 (88,2%) пациенток. Однако клинически значимое уменьшение (>25%) зарегистрировано у 14 (41,2%). Причем после повторного 3-месячного курса терапии улипристалом этот показатель достиг 45,8% (11 из 24), а после однократного курса лечения – 30% (3 из 10). В 5 наблюдениях (14,7%) объем миоматозных узлов уменьшился на 40–42%.

**Заключение.** При «сложных» миомах матки успех органосохраняющего хирургического лечения во многом зависит от качества медикаментозной подготовки пациенток. Является обоснованным использование для этих целей лекарственных средств, механизм антипролиферативной активности которых объясняется с позиций патогенеза роста лейомиомы – селективных модуляторов рецепторов прогестерона.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, медикаментозная подготовка, миомэктомия, улипристал

## Preoperative medication in patients with uterine myoma: expediency and effectiveness

A.I.Davydov, E.M.Chochaeva, V.M.Pashkov, V.M.Lebedev, M.N.Shakhlamova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**The objective.** To study the effectiveness of ulipristal as preoperative medication in patients with uterine myoma prepared for planned myomectomy.

**Patients and methods.** 34 patients aged 22 to 43 years (mean age – 29.3 ± 2.4 years) were examined. The size of the uterus varied from 7 to 14 wks of conditional pregnancy, on the average 9.8 ± 2.1 wks. The duration of disease varied from 4 months to 6 years, on the average 2.8 ± 1.6 years. In all (100%) cases, transvaginal ultrasound scanning was used as an additional method of diagnosing myoma of the uterus, in 16 (47.05%) – hysteroscopy and in 11 (32.3%) – magnetic resonance tomography. Taking into account the findings of complex examination, the following types of myoma of the uterus were diagnosed: type 0 – 4 (11.7%) cases; type 1 – 6 (17.6%); type 2 – 9 (26.5%); types 3-5 – 11 (32.3%); in 4 (11.7%) patients of reproductive age a single myomatous nodule with hybrid localisation was diagnosed belonging to types 2–5 (simultaneous deformity of the endometrial contours and the serosal covering of the uterus). Ulipristal was administered 5 mg (1 tablet) daily internally irrespective of intake of meals. In 24 (70.6%) patients therapy lasted for 24 wks (2 courses, 12 wks each), in 10 (29.4%) – 12 wks.

**Results.** The cessation of menstruation associated with intake of ulipristal was noted in 28 (82.3%) women: 87.5% among patients with a repeat 3-month course of therapy and 70% – with a single 3-month course of treatment. A decrease of the volume of myomatous nodules was noted in 30 of 34 (88.2%) patients. A clinically significant (>25%) decrease, however, was

### Для корреспонденции:

Давыдов Александр Ильгизирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Телефон: (499) 782-3341

Статья поступила ..., принята к печати

### For correspondence:

Davydov Aleksandr Ilgizirovich, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 8/2, str. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia  
Phone: (499) 782-3341

The article was received ..., accepted for publication

recorded in 14 (41.2%). After a repeat 3-month course of ulipristal therapy this index reached 45.8% (11 of 24), and after a single course of treatment – 30% (3 of 10). In 5 observations (14.7%) the volume of myomatous nodules decreased by 40-42%. Conclusion. In «complex» uterine myomas, the success of organ-sparing surgical treatment in many respects depends on the quality of preoperative medication preparing patients for surgery. For these purposes, the use of drugs is justified, the mechanism of antiproliferative activity of which can be explained from the positions of the pathogenesis of the growth of leiomyoma – selective progesteron receptor modulators.

*Key words: uterine leiomyoma, preoperative medication, myomectomy, ulipristal*

**М**иома (лейомиома) матки стабильно считается наиболее частой доброкачественной опухолью репродуктивной системы женщины. Согласно сводным данным, ее частота колеблется в достаточно широких пределах (20–50%) и имеет стойкую тенденцию к росту. Несмотря на различные теории патогенеза лейомиомы матки, она по-прежнему относится к доброкачественным гладкомышечным моноклональным опухолям.

Морфогенез и дальнейший рост лейомиомы матки включает следующие стадии развития:

1-я стадия – образование активной зоны роста в миометрии; активные зоны располагаются вблизи микрососудов и характеризуются высоким уровнем обмена и сосудистотканевой проницаемостью, что благоприятствует развитию опухоли;

2-я стадия – рост опухоли без признаков дифференцировки (микроскопически определяемый узел);

3-я стадия – рост опухоли с ее дифференцировкой и созреванием (макроскопически определяемый узел).

Существуют две теории происхождения клетки-предшественника миомы матки: одна подразумевает появление дефекта клетки во время онтогенетического развития матки вследствие длительного нестабильного периода эмбриональных гладкомышечных клеток; вторая предполагает возможность повреждения клетки в зрелой матке. Последняя теория представляется более очевидной, так как распространенность миомы матки, по данным ультразвуковых и патологоанатомических исследований, может достигать 85% [1].

Механизм формирования зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла, в его первой фазе, на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста (трансформирующий, эпидермальный, фактор роста фибробластов и др.) [2]. После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходят процессы гиперплазии и гипертрофии миометрия.

Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное за счет экспрессии различных факторов роста [3]. Гиперплазия и гипертрофия миометрия развиваются равномерно, преимущественно благодаря сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В). А-тип рецепторов является блокирующим, а В-тип – эффекторным. Равномерное распределение этих рецепторов обеспечивает размеренное увеличение массы ткани миометрия. При отсутствии зачатия концентрация прогестерона в крови женщины падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого

совершается элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размерах от цикла к циклу.

Вероятно, в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза, и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие хирургических вмешательств или очаг эндометриоза. С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается, но их судьба может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

Гипотеза стимулирующего эффекта прогестерона на рост миомы матки подтверждена клиническими исследованиями, в которых отмечен рост опухоли на фоне приема эстроген-гестагенных средств с высоким уровнем содержания прогестагенов с целью гормональной заместительной терапии в пременопаузальном периоде. Существует мнение, что значение гормонального фона для роста миоматозного узла до определенного этапа критично [4]. С увеличением размеров опухоли происходит становление локальных автономных механизмов, что делает рост миомы относительно независимым. Необходимо уточнить, что речь идет не о способности узла миомы автономно увеличиваться в размерах в условиях полного отсутствия гормонального влияния, а о возможности значимого регресса размеров опухоли при лишении ее гормональных стимулов.

В связи с этим логично предположить, что каждый миоматозный узел условно состоит из двух частей: стабильного ядра и регрессируемой части. Стабильное ядро – это тот объем узла, который остается после полного прекращения его кровоснабжения, а регрессируемая часть – соответственно, тот объем узла, на который он уменьшается в отсутствие кровоснабжения. Следовательно, миома не может

полностью исчезнуть из матки даже при полном прекращении кровоснабжения опухоли. Ее предельно минимальный размер определяется стабильным ядром. Для установления тактики лечения больных миомой матки необходимо понять, какой размер миоматозного узла не будет иметь клинического значения (клинически неактивная (незначимая) опухоль).

Провоцирующими факторами развития миомы матки являются хронические воспалительные очаги в миометрии, механические повреждения, аденомиоз. В сравнении с окружающими тканями матки в миоматозных узлах повышено количество ассоциированной микробной флоры, в том числе возбудителей генитальных инфекций. Проведенные морфологические и иммуногистохимические исследования свидетельствуют о формировании «зон роста» миомы матки в виде пучковой пролиферации гладкомышечных клеток вокруг воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов в миометрии [5]. Сегодня абсолютно доказано, что развитие и рост миомы матки во многом обусловлены состоянием рецепторного аппарата матки. Специфические рецепторы, вступая в связь с гормонами, образуют комплексы эстроген-рецептор или гестаген-рецептор.

В настоящее время клиницисты многих стран мира используют классификацию миомы матки, рекомендованную Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO) [6]. В данной классификации представлены восемь типов миомы матки, включая гибридный класс (наличие одновременно двух типов миом):

- SM (submucosal), подслизистая:
  - 0 тип – опухоль на «ножке» (тонком основании);
  - 1 тип – в толще мышцы матки менее 50% объема узла;
  - 2 тип – в толще мышцы матки более 50% объема узла;
- O (other), другие:
  - 3 тип – опухоль контактирует с эндометрием; 100% межмышечная;
  - 4 тип – межмышечная;
  - 5 тип – подбрюшинная; в мышце матки более 50% объема узла;
  - 6 тип – подбрюшинная; в мышце матки менее 50% объема узла;
  - 7 тип – подбрюшинная на «ножке» (тонком основании);
  - 8 тип – другая локализация (требует указания, например шеечная);
    - гибридные – например, 2–5 тип свидетельствует о локализации опухоли, которая с одной стороны деформирует слизистую матки, с другой – ее серозный покров.

Выбор метода лечения больных миомой матки, несмотря на многолетнюю историю вопроса, по-прежнему вызывает много дискуссий. При этом суть разногласий заключается в выборе показаний к применению того или иного метода лечения этого заболевания – медикаментозный либо хирургический. Согласно классическим канонам, показаниями к хирургическому лечению больных миомой матки являются:

- 1) большие размеры опухоли (свыше 12-недельной беременности);
- 2) подслизистая локализация миомы, сопровождающаяся длительными и обильными менструациями, анемией;
- 3) быстрый рост опухоли (свыше 4 нед беременности в течение одного года);

4) подбрюшинная миома на тонком основании (на «ножке»); эти опухоли сопряжены с высоким риском перекрута основания узла и последующим развитием его некроза;

- 5) некроз миоматозного узла;
- 6) нарушение функции соседних органов;
- 7) шеечная миома матки, локализованная во влагалище;
- 8) сочетание миомы матки с другими заболеваниями половых органов, требующими хирургического вмешательства;

9) бесплодие (в тех наблюдениях, когда убедительно доказано, что причиной бесплодия является миома матки).

Объем хирургического вмешательства зависит от возраста больной, сопутствующих гинекологических заболеваний (состояние эндометрия, шейки матки, яичников, маточных труб), репродуктивной функции. Женщинам, заинтересованным в сохранении генеративной и менструальной функций, при наличии условий производят органосохраняющую операцию – миомэктомию – энуклеацию (вылущивание) миоматозных узлов.

В настоящее время разрабатываются и совершенствуются два основных направления лечения больных миомой матки: консервативное и хирургическое; причем в ряде ситуаций они являются взаимодополняемыми.

На протяжении многих лет медикаментозная терапия больных миомой матки основывалась на подавлении синтеза эстрогенов. Соответственно, для этих целей использовались средства с антиэстрогенным эффектом – прогестагены, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина. С появлением новых данных о патогенезе лейомиомы и, в частности, определяющей роли прогестерона в стимулировании роста опухолей миометрия, подходы к лекарственной терапии больных миомой матки принципиально изменились. Согласно современным концепциям морфогенеза миомы матки, блокаторы рецепторов прогестерона способны подавлять рост миомы матки, а также стимулировать ее регрессию. К лигандам рецепторов прогестерона относят как сам прогестерон или его аналоги (прогестагены), составляющие группу чистых агонистов, так и чистые антагонисты рецепторов прогестерона. Вполне логично, что наибольшая эффективность в лечении больных миомой матки может быть достигнута при использовании симбиоза этих веществ. Сегодня разработаны средства, которые по отношению к рецепторам прогестерона обладают смешанными агонистически-антагонистическими свойствами. Как класс они получили название «селективные модуляторы рецепторов прогестерона» (СМРП). СМРП ингибируют экспрессию эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, трансформирующего фактора роста  $\beta 3$  и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияния на их экспрессию в клетках миометрия. СМРП оказывают антипролиферативное, проапоптотическое и антифиброзное действие на культуру клеток лейомиомы, не оказывая подобного воздействия на клетки нормального миометрия.

СМРП модулируют отношение изоформ рецептора прогестерона (PR-A и PR-B) в культивируемых клетках лейомиомы, что обеспечивает ряд эффектов, а именно: уменьшение жизнеспособности клеток; подавление экспрессии факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клет-

ках; индуцирование апоптоза посредством активации митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикулума. Кроме того, СМРП подавляют синтез коллагена, модулируя ферменты экстрацеллюлярного матрикса в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияния на подобные процессы в культивируемых клетках нормального миометрия [7].

Сегодня СМРП активно используются в качестве предоперационной (медикаментозной) подготовки пациенток, которым планируется миомэктомия. Более того, ряд авторов высказываются в пользу обязательного применения СМРП для предоперационной подготовки больных миомой матки в репродуктивном возрасте [8].

В мировой литературе широко обсуждаются клинические возможности первого СМРП – улипристала. Улипристал (улипристала ацетат, Эсмия (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия)) обладает тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом. По отношению к клеткам миомы улипристал оказывает антипролиферативный, антифиброзный и проапоптотический эффекты, не оказывая влияния на здоровые миоциты. На фоне приема Эсмии развивается аменорея за счет селективного блокирования влияния прогестерона на гипофиз. Это приводит к снижению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и частично фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), формируя ановуляцию. Однако концентрация эстрадиола сохраняется на уровне середины фолликулярной фазы менструального цикла, что предотвращает появление симптомов, вызванных гипозэстрогенией: приливы, тахикардия, потливость, слабость, утомляемость, раздражительность и др. Прием Эсмии не влияет на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина [9]. Улипристал оказывает прямое действие на эндометрий, обусловленное антагонистическим действием лекарственного средства на рецепторы прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC). При этом морфологические изменения представлены неактивным и слабoproлиферирующим эпителием и сопровождаются асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) влияниями на эпителий.

Нами проведено исследование, направленное на изучение эффективности улипристала в качестве медикаментозной подготовки больных миомой матки, которым планировалось органосохраняющее хирургическое лечение. Обследованы 34 пациентки в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст –  $29,3 \pm 2,4$  лет). Большинство из них (27/79,4%) находилось в репродуктивном периоде, соответственно в позднем репродуктивном периоде их было 7 (20,6%).

При изучении особенностей становления менструальной функции установлено, что средний возраст менархе больных миомой матки составил  $12,4 \pm 1,02$  лет. У всех пациенток, включенных в настоящее исследование, установлено изменение характера менструаций за последние 0,5–2 года: у 93% менструации стали обильными, у 52% – длительными, у 36% – болезненными. Средняя продолжительность менструального

цикла составила  $28,26 \pm 1,03$  дней. Длительность менструального кровотечения варьировала от 5 до 11 дней, составив в среднем  $7,8 \pm 1,26$  дней. Одну и более беременностей имели 18 (52,9%) пациенток, однако наличие в анамнезе родов установлено только у 6 (17,6%) женщин. Внематочная беременность в анамнезе отмечена у 4 (11,7%) больных, а первичное бесплодие диагностировано у 7 (20,6%).

Ранее миома матки диагностирована у 32 (94,1%) женщин. Изучение наследственного фактора у больных миомой матки показало, что в 46,8% наблюдений имело место наличие миомы матки у ближайших родственников по материнской линии.

Величина матки у обследованных нами пациенток варьировала от 7 до 14 нед условной беременности, составив в среднем  $9,8 \pm 2,1$  нед.

Длительность основного заболевания колебалась от 4 мес до 6 лет, составив в среднем  $2,8 \pm 1,6$  лет. Ведущими жалобами больных миомой матки были обильные и/или длительные менструации, сопровождающиеся слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, снижением гемоглобина периферической крови; дисменорея, тянущие боли внизу живота (55,9%). У 44,1% женщин миома матки выявлена при профилактическом осмотре.

Во всех (100%) наблюдениях в качестве дополнительного метода диагностики миомы матки использовалось трансвагинальное ультразвуковое сканирование, в 16 (47,05%) – гистероскопия и в 11 (32,3%) – магнитно-резонансная томография.

С учетом результатов комплексного обследования диагностированы следующие типы миомы матки: 0-й – 4 (11,7%) наблюдения; 1-й – 6 (17,6%); 2-й – 9 (26,5%); 3–5-й – 11 (32,3%); у 4 (11,7%) пациенток репродуктивного возраста диагностирован единственный узел миомы гибридной локализации – тип 2–5 (одновременная деформация контуров эндометрия и серозного покрова матки) (рис. 1).

Улипристал назначали по 5 мг (1 таблетка) в сутки внутрь независимо от времени приема пищи. У 24 (70,6%) пациенток длительность терапии составила 24 нед (2 курса по 12 недель), у 10 (29,4%) – 12 нед. Разница в длительности терапии объясняется изменениями в инструкции к лекар-

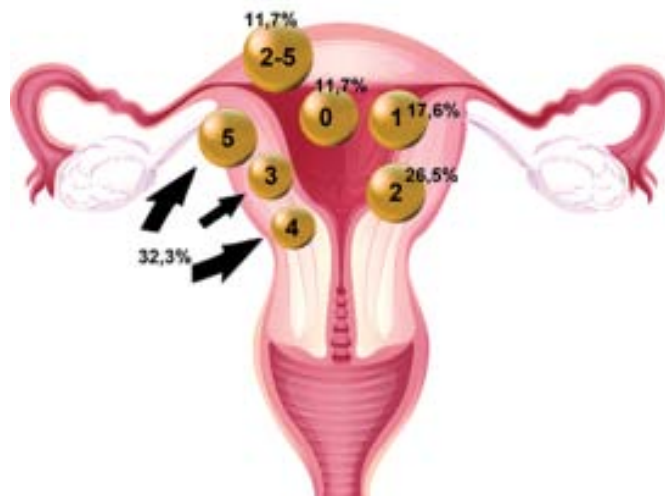


Рис. 1. Локализация миомы матки в соответствии с классификацией FIGO.

ственным средству, допускающими повторное проведение 3-месячного курса использования Эсмии.

Оценка эффективности предоперационной (медикаментозной) подготовки больных миомой матки основывалась на следующих критериях:

- 1) формирование преходящей аменореи (прекращение менструаций) на фоне приема Эсмии;
- 2) уменьшение интенсивности маточного кровотечения в случае отсутствия аменореи;
- 3) уменьшение объема опухоли;
- 4) уменьшение длительности операции и величины интраоперационной кровопотери.

В наших исследованиях прекращение менструаций, связанное с приемом улипристала, отмечено у 28 (82,3%) женщин. Данный показатель в группах с различной продолжительностью лечения распределился следующим образом: 21 из 24 наблюдений (87,5%) среди пациенток с повторным 3-месячным курсом терапии и 7 из 10 (70%) – с однократным 3-месячным курсом лечения (рис. 2).

У 10 (29,4%) женщин, у которых менструации не прекратились, их характеристика изменилась коренным образом во всех наблюдениях: обильные стали характеризоваться как умеренные или скудные, умеренные – скудные либо крайне скудные.

Безусловно, уменьшение объема опухоли – главный критерий, свидетельствующий об эффективности лечения больных миомой матки. Во-первых, значимое изменение размеров миомы матки может быть основанием для пересмотра тактики лечения пациентки, во-вторых – уменьшение объема миоматозного узла всегда сопровождается снижением интенсивности его кровообращения, что благоприятным образом влияет на исход хирургического вмешательства (длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, репарация тканей матки и др.).

В наших исследованиях уменьшение объема миоматозных узлов отмечено у 30 из 34 (88,2%) пациенток. Однако клинически значимое уменьшение (>25%) зарегистрировано у 14 (41,2%). Причем после повторного 3-месячного курса терапии улипристалом (5 мг) этот показатель достиг 45,8% (11 из 24), а после однократного курса лечения составил 30% (3 из 10). Следует уточнить, что в отдельных наблюдениях (5/14,7%) объем миоматозных узлов уменьшился на 40–42% (рис. 3).

Таким образом, целесообразность медикаментозной (гормональной) предоперационной подготовки больных миомой матки по-прежнему вызывает много споров среди практикующих врачей. Многие хирурги-гинекологи убеждены, что такая тактика лишена смысла, поскольку она принципиально не улучшает результаты оперативного пособия. Надо признать, что в определенных ситуациях данная точка зрения вполне обоснована. Например, когда речь идет о подслизистой миоме матки 0–1-го типов при малых размерах опухоли или подбрюшинных опухолях на тонком основании (тип 7). Действительно, в таких ситуациях степень трудности хирургического вмешательства оценивается как относительно простая. Вместе с тем, в сравнительно сложных ситуациях (узлы миомы больших размеров, множественная подслизистая локализация миомы, опухоли 2, 5, 6 типов и др.) для успешного и безопасного выполнения миомэктомии просто необходима предоперационная подготовка, которая позволяет уменьшить размеры узлов миомы и максимально улучшить результаты консервативно-пластического вмешательства. Более того, гормональная терапия является обязательным компонентом послеоперационного ведения пациенток, которым выполнена миомэктомия.

Ретроспективный анализ результатов собственных исследований и данных литературы убеждает, что к ряду гормональных средств, используемых для предоперационного лечения больных миомой матки, следует относиться с критических позиций. Не вызывает сомнений, что любая терапия должна быть обоснована с позиций пато- и морфогенеза заболевания. Сегодня выделяют три основных направления патогенетической терапии миомы матки:

- 1) снижение уровня локальной гормонемии матки за счет уменьшения секреции половых стероидов до неких критических уровней, при которых не развиваются процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов; это направление получило широкое распространение с внедрением в практику агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ);

- 2) блокирование уже функционирующих аномальных зон роста; связано с применением прогестагенов, на фоне которых снижается уровень гормонов в локальном кровотоке матки, в основном за счет ликвидации эндометриального компонента гормонемии;

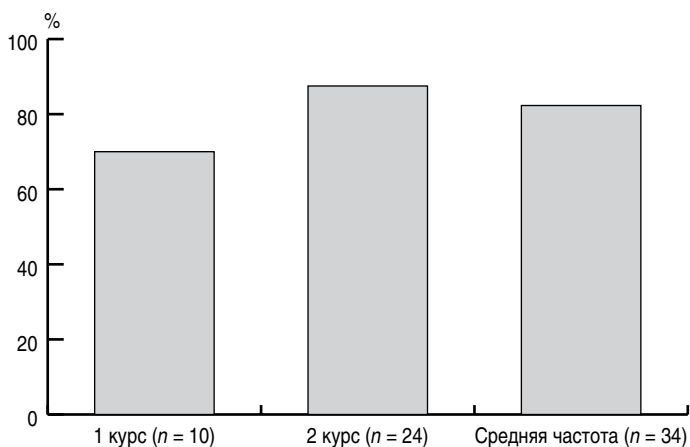


Рис. 2. Частота наступления аменореи на фоне приема Эсмии.

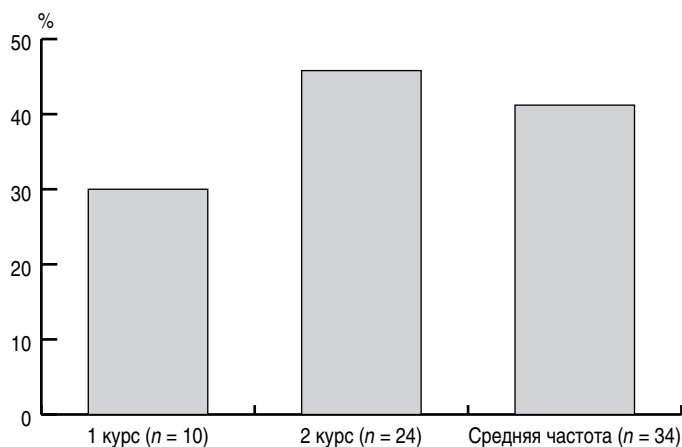


Рис. 3. Частота клинически значимого уменьшения объема миоматозных узлов на фоне приема Эсмии.

3) снижение чувствительности тканей опухоли к воздействию эстрогенов.

Опыт использования агонистов ГнРГ для лечения больных миомой матки показал, что через 6 мес после введения препарата объем матки и опухоли уменьшается обычно в среднем на 50%. Но уже через 3–12 мес после окончания курса такой терапии увеличение размеров миомы матки возобновляется. Более того, на фоне приема агонистов гонадолиберина отсутствует быстрый и устойчивый контроль маточных кровотечений [10]. Данное обстоятельство в сочетании с выраженными побочными эффектами а-ГнРГ менопаузального типа (приливы, потливость, слабость, утомляемость, раздражительность, депрессия и др.) ставят под сомнение целесообразность применения а-ГнРГ у женщин репродуктивного возраста.

В новейшем многоцентровом исследовании J.Donpez et al. [11], посвященном анализу влияния улипристала на миому матки (PEARL IV), подтверждается, что пероральный прием СМРП в течение 1–4 курсов приводит к существенно уменьшению объема лейомиомы и купированию связанных с ней симптомов. Причем эффективность терапии не зависит от дозы лекарственного средства (5 или 10 мг). Также авторы убеждают в целесообразности послеоперационного применения Эсмии для профилактики рецидивов и подавления роста опухолей миометрия.

В наших исследованиях получены, возможно, не столь высокие результаты эффективности улипристала в сравнении с другими публикациями. Вероятно, это связано с количеством наблюдений, а также – контингентом пациенток. В любом случае мы доказали перспективность и необходимость предоперационной подготовки больных миомой матки с помощью СМРП. При этом достоверно установлена важность применения повторных (двух) курсов терапии улипристалом, так как наилучшие результаты были получены у этих пациенток.

Отвечая на извечный вопрос «В чем суть гормональной подготовки больных миомой матки, если предполагается хирургическое удаление узлов?», мы придерживаемся следующих позиций.

1. В подавляющем большинстве наблюдений миомэктомия выполняется женщинам, крайне заинтересованным в дальнейшем деторождении; в таких ситуациях требуется соблюдение условий, максимально обеспечивающих формирование полноценной матки, способной к зачатию и вынашиванию беременности до сроков родоразрешения. Хорошо известно, что репарация матки находится в прямой зависимости от исходного насыщения организма кислородом (уровень гемоглобина) и объема интраоперационной кровопотери. Миомэктомия относится к разряду операций, связанных с повышенным риском интраоперационной кровопотери, поэтому главная задача предоперационной подготовки – не столько уменьшить объем самой опухоли, сколько интенсивность ее кровоснабжения; кроме этого, достоверно установлено, что предоперационное воздействие улипристала способствует резкому уменьшению симптомов железодефицитной анемии [12].

2. Зачастую показания к миомэктомии неоднозначны (исключая «классические» или абсолютные показания), и сравнительно часто предоперационная подготовка трансформи-

руется в метод лечения, когда после существенного уменьшения объема опухоли, купирования клинических симптомов заболевания необходимость в оперативном пособии ставится под сомнение.

3. Наконец, предоперационная подготовка значительно улучшает результаты хирургического лечения. Не секрет, что достаточно часто после миомэктомии отмечается дополнительный рост узлов миомы, который расценивается как рецидив опухоли, но на самом деле правильно говорить не о рецидиве, а о росте макроскопически малых миом, а также их зачатков, которые по необъяснимым причинам бурно реагируют на миомэктомию; в таких ситуациях медикаментозная подготовка позволяет свести к минимуму риск послеоперационного «взрыва» опухолевого роста [13].

Таким образом, при «сложных» миомах матки успех органосохраняющего хирургического лечения во многом зависит от качества медикаментозной подготовки пациенток. Является обоснованным использование для этих целей лекарственных средств, механизм антипролиферативной активности которых объясняется с позиций патогенеза роста лейомиомы – СМРП.

## Литература

1. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Пашков ВМ, Лебедев ВА. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР, 2014.
2. Тихомиров АЛ, Зайратьянец ОВ. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(1):67-73.
3. Давыдов АИ, Стрижаков АН. Оперативная гистероскопия. М.: Издательство Династия, 2015.
4. Gkioka E, Msaouel P, Philippou A, Vlachogiannis NI, Vogkou CT, Margioli A, et al. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 Signaling Pathways in Uterine Leiomyoma. *In Vivo*. 2015 11-12;29(6):637-49.
5. Kadlecova J, Hudecek R, Mekinova L, Ventruba P, Jandakova E. Histological types of uterine fibroids in reproductive age and postmenopausal women. *Ceska Gynecol*. 2015;80(5):360-4.
6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:1-2.
7. Yun BS, Seong SJ, Cha DH, Kim JY, Kim ML, Shim JY, et al. Changes in proliferating and apoptotic markers of leiomyoma following treatment with a selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;191:62-7.
8. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Mar;37(3):277-88.
9. Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(4):276-83.
10. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health*. 2015 Mar 26;7:321-30. doi: 10.2147/IJWH.S50016. eCollection 2015.
11. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2015;23. pii: S0015-0282(15)01960-3.

12. Galliano D. Ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103(2):359-60.
13. Давыдов АИ, Пашков ВМ, Шахламова МН, Чочаева ЕМ, Коваленко МВ. Консервативная миомэктомия: нерешенные вопросы и новый взгляд на предоперационную подготовку пациенток. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015;14(1):31-47.

## References

1. Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. *Dobrookachestvennyye zabolevaniya matki.* Moscow: GEOTAR, 2014. (In Russian).
2. Tikhomirov AL, Zayratyants OV. A clinic-morphological characteristic of uterine myoma after using the selective progesterone receptor modulator ulipristal. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;13(1):67-73. (In Russian).
3. Davydov AI, Strizhakov AN. *Operativnaya gisteroskopiya.* Moscow: Izdatel'stvo Dinastiya, 2015. (In Russian).
4. Gkioka E, Msaouel P, Philippou A, Vlaghogiannis NI, Vogkou CT, Margioliis A, et al. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 Signaling Pathways in Uterine Leiomyoma. *In Vivo.* 2015 11-12;29(6):637-49.
5. Kadlecova J, Hudecek R, Mekinova L, Ventruba P, Jandakova E. Histological types of uterine fibroids in reproductive age and postmenopausal women. *Ceska Gynekol.* 2015;80(5):360-4.
6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALMCOEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:1-2.
7. Yun BS, Seong SJ, Cha DH, Kim JY, Kim ML, Shim JY, et al. Changes in proliferating and apoptotic markers of leiomyoma following treatment with a selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:62-7.
8. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Mar;37(3):277-88.
9. Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(4):276-83.
10. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health.* 2015 Mar 26;7:321-30. doi: 10.2147/IJWH.S50016. eCollection 2015.

11. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2015;23. pii: S0015-0282(15)01960-3.
12. Galliano D. Ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103(2):359-60.
13. Davydov AI, Pashkov VM, Shakhlamova MN, Chochoeva EM, Kovalenko MV. Conservative myomectomy: unsolved problems and a new view of pre-operative preparation of patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2015;14(1):31-47. (In Russian).

---

### Информация о соавторах:

Чочаева Елена Мухашировна, врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Телефон: (499) 782-3341

Пашков Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Телефон: (499) 782-3341

Лебедев Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Телефон: (499) 782-3341

Шахламова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Телефон: (499) 245-4976

---

### Information about co-authors:

Chochoeva Elena Mukhashirovna, MD, obstetrician-gynaecologist, assistant researcher at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: 8/2 ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia  
Phone: (499) 782-3341

Pashkov Vladimir Mikhaylovich, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: 8/2 ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia  
Phone: (499) 782-3341

Lebedev Vladimir Aleksandrovich, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: 8/2 ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia  
Phone: (499) 782-3341

Shakhlamova Marina Nikolaevna, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: 8/2 ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia  
Phone: (499) 245-4976