

doi: 10.17116/repro2015214?-

## Успешная беременность после комплексного лечения гигантской миомы матки с применением улипристала ацетата

Д.м.н., проф. А.А. ТИХОМИРОВ

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, 127473

Представлен случай прогрессирующей беременности после комплексного лечения гигантской миомы матки с применением улипристала ацетата (УА). Этот клинический случай демонстрирует современную тактику ведения пациенток с миомой матки, подразумевающую дифференцированный подход, сочетание медикаментозного и хирургического лечения миомы матки.

*Ключевые слова:* миома матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМГР), улипристала ацетат.

## Successful pregnancy after complex treatment with ulipristal acetate for gigantic uterine fibroids

A.L. TIKHOMIROV

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, 127473

The pregnancy after giant fibroid treatment is presented. The effective combination of pharmacotherapy and surgery are described.

*Keywords:* uterine myoma, selective progesterone-receptor modulator (SMRP), ulipristal acetate.

У женщин репродуктивного возраста миома матки остается наиболее распространенным новообразованием и показанием к гистерэктомии. Быстрый рост миомы матки наблюдается приблизительно у 20–40% женщин в детородном возрасте [1]. Прогрессирование симптомов и отсутствие достаточного эффекта от фармакотерапии до недавнего времени предполагали необходимость хирургического вмешательства. Миомэктомия — эффективный метод лечения миомы матки у женщин, желающих сохранить и восстановить репродуктивную функцию. В последние два десятилетия увеличилось число разработок по использованию менее инвазивных и щадящих операций у таких больных миомой матки — лапароскопическая или гистероскопическая миомэктомия и методики с визуализацией в реальном времени (image-guided), такие как эмболизация маточных артерий. Введенная в клиническую практику в конце 90-х годов XX века эмболизация маточных артерий как альтернатива гистерэктомии доказала свою эффективность, малоинвазивность и низкий риск осложнений при лечении миомы матки. Однако пациентки с миомой матки больших размеров являются претендентками на абдоминальную миомэктомию.

Среди самых современных вариантов терапии улипристала ацетат (УА) показал себя наиболее эф-

фективным средством в качестве предоперационной терапии миомы матки. УА является селективным модулятором прогестероновых рецепторов. Эффективность УА в дозе 5 мг в сутки в течение 3 мес была продемонстрирована в отношении снижения интенсивности кровотечений и уменьшения размера миомы матки. Терапевтический эффект при терапии УА наступает быстрее в сравнении с агонистами ГнРГ (а-ГнРГ) в отношении уменьшения маточных кровотечений и приводит к значимо более редким побочным эффектам [7]. Данные относительно доброкачественных гистологических изменений эндометрия (РАЕС), вызванных УА, представляются обнадеживающими, поскольку эти изменения имеют тенденцию к спонтанному разрешению в течение нескольких месяцев после окончания 3-месячного периода лечения [9, 10].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У молодой пациентки, 27 лет, имеющей репродуктивные планы, при обследовании по поводу менометроррагии была обнаружена быстрорастущая миома матки, соответствующая 30 нед беременности.

e-mail: tikhomiroval@yandex.ru

Беременностей не было. Менструации — обильные, болезненные.

Последний визит к гинекологу — весной 2012 г., тогда миома матки не выявлялась. С ноября 2012 г. отмечала постепенное увеличение живота, менструации стали более обильными и продолжительными, появилась слабость.

06.04.13 пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства в Ярославле. Был установлен диагноз: «миома матки 30 нед с интрамуральным узлом 22 см в диаметре, менометроррагии, ЖДА 2-й степени» и предложена гистерэктомия по поводу стремительного роста, гигантских размеров миомы матки. От радикального лечения пациентка категорически отказалась.

Пациентка была заинтересована в беременности и 10.04.13 обратилась за консультацией в нашу клинику.

С целью подготовки к консервативной миомэктомии 20.04.13 пациентке была выполнена эмболизация миомы матки.

Применение а-ГнРГ вместо ЭМА не было оправданным из-за размеров миомы матки, молодого возраста пациентки и риска возникновения трудностей при последующей энуклеации миоматозного узла.

Препарат Эсмия (УА) в то время был еще недоступен в России.

После эмболизации (в мае—июне 2013 г.) наблюдалось снижение продолжительности и объема менструальной кровопотери, уменьшение размеров живота.

Но проявления менометроррагии возобновились после эмболизации в июле 2013 г., и 15.07.13 было выполнено лечебно-диагностическое выскабливание и гистероскопия, которые подтвердили выраженную деформацию полости матки (гистологически: эндометрий фазы пролиферации). 16.08.13 меноррагия повторилась.

В сентябре 2013 г. пациентка была повторно проконсультирована в нашей клинике. Наблюдалось уменьшение размеров узла до 15×11×13 см, но полость матки была резко деформирована. Сохранились обильные менструации, была диагностирована ЖДА средней степени тяжести, гемоглобин — 77 г/л.

С целью уменьшения объема менструальных кровотечений, коррекции анемии и подготовки к операции был назначен УА по 5 мг в сутки в течение 3 мес. 28.12.13 зафиксировано, что УА в срок до 7 дней с момента назначения вызвал аменорею, через 3 мес восстановился уровень гемоглобина (110 г/л) и тем самым уменьшились риски, связанные с предстоящим оперативным лечением. После выраженного уменьшения размеров узла после эмболизации миомы матки применение УА также позволило дополнительно снизить объем миоматозного узла на 27%.

09.01.14 выполнена лапаротомическая миомэктомия без вскрытия полости матки, кровопоте-

ря с использованием методики атравматической управляемой вазокомпрессии — до 150 мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Вскрытие псевдокапсулы узла миомы матки прошло без затруднений (рис. 1).

Отсутствие воздействия УА на псевдокапсулу является значимым преимуществом препарата по сравнению с а-ГнРГ, которые нередко нарушают границу между миоматозным узлом и псевдокапсулой и вызывают затруднения при последующей энуклеации миоматозных узлов. УА воздействовал селективно, избирательно подавляя пролиферацию и усиливая апоптоз, а также вызывая регресс экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [2] только в лейомиоме, поэтому окружающий миометрий после медикаментозного лечения был не изменен (рис. 2), что позволило качественно восстановить стенку матки (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений.

12.01.14 в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара.

Результат гистологического исследования (20.01.14): митотически активная лейомиома с участком неизмененного миометрия и серозной оболочки. Лейомиома представлена участками, имеющими различное строение. Одни участки имеют строение митотически активной лейомиомы (до 9 митозов в 10 полях зрения, × 400), но без атипичных митозов или атипичии лейомиоцитов, очагов некроза. Помимо митозов отмечается также много лейомиоцитов в стадии апоптоза. Выражена псевдокапсула.

Назначен бусерелин депо 3,75 мг по 1 внутримышечной инъекции начиная с 1-го дня очередной менструации 1 раз в 28 дней №3.

УЗИ (10.04.14): матка размером 4,9×4,9×5,6 см; М-эхо 3 мм, эндометрий линейный, контуры полости матки ровные, четкие. В яичниках по 5 фолликулов в срезе.

20.08.14. Для восстановления менструальной функции назначен комбинированный оральные контрацептив (КОК). Силует в связи с репродуктивными планами пациентки в 2015 г.

С января 2015 г. прекращен прием КОК, последняя менструация 30.12.14 — 02.01.15 в срок, умеренного характера. Репродуктивные планы. Спермограмма — норма. На данном этапе рекомендовано отследить овуляцию и полноценность второй фазы менструального цикла и реализовать репродуктивную функцию.

10.02.15: задержка менструации на 11 дней — тест на беременность положительный.

15.02.15: задержка менструации на 16 дней — тест на беременность положительный.

26.02.15: УЗИ — прогрессирующая маточная беременность 6 нед.

15.05.15: УЗИ — нормально прогрессирующая беременность 17 нед.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальное лечение для пациенток с симптомной миомой матки, которые планируют беременность, окончательно не определено [3, 4, 6, 8]. Имеются сообщения о том, что миомэктомия может улучшать репродуктивную функцию у женщин с подслизистыми и интрамуральными миомами матки [4]. Тем не менее для определения влияния миомэктомии на улучшение репродуктивной функции еще недостаточно данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях [6]. С другой стороны, имеющихся в настоящее время данных недостаточно для определения того, являются ли радиологические процедуры подходящими для лечения женщин с симптомными миомами, которые желают сохранить репродуктивную функцию [4]. Альтернативные методы медикаментозного лечения имеют ограничения [7] и не признаны надежными, обеспечивающими сохранение репродуктивной функции [4].

Лечение в дозе 5 мг УА в течение 3 мес предотвращает обильное кровотечение и уменьшает общий объем миомы матки [3, 5].

У нашей пациентки эндометриальная полость была деформирована интерстициальной миомой большого размера, что сопровождалось меноррагиями и анемией. Поэтому с целью сохранения и восстановления репродуктивной функции молодой нерожавшей женщины мы пошли по давно и хорошо отработанному нами пути предоперационной подготовки таких больных с использованием этапной эмболизации миомы матки перед миомэктомией. Однако, если бы в апреле 2013 г. в нашем арсенале предоперационного лечения миомы матки был УА, возможно у данной пациентки удалось обойтись без эмболизации, т.е. без дополнительных моральных и материальных издержек.

## ВЫВОДЫ

С целью создания условий для органосохраняющего лечения и уменьшения операционных рисков необходим дифференцированный подход, подчас сочетающий медикаментозное и микроинвазивное лечение.

Целесообразно использование селективного модулятора рецепторов прогестерона — улипристала в качестве первого этапа в тактике ведения пациенток с миомой матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bulun SE. Uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:14:1344-1355.
2. Tikhomirov A.L., Zayratyants O.V. Inhibition of angiogenesis and growth factor with induction of metalloproteinase activity in the regression of uterine leiomyomas after Esmya treatment course. *Giorn It Obstetrics and Gynecology*. 2014;36:6:590-595.
3. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:5:409-420.
4. Kroon B, Johnson N, Chapman M, Yazdani AR. Hart and Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial Evidence (ACCEPT) Group. Fibroids in infertility — consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;51:4:289-295.
5. Wdowiak A. Pre-treatment with ulipristal acetate before ICSI procedure: a case report. *Przegląd Menopauzalny*. 2013;6:496-500.
6. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;11:Article ID CD003857.
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vrazquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:5:421-432.
8. Electronic Medicines Compendium. Esmya 5mg tablets (ulipristal acetate). [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26068/SPC/Esmya+5+mg+Tablets+\(ulipristal+acetate\)/](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26068/SPC/Esmya+5+mg+Tablets+(ulipristal+acetate)/).
9. Donnez J, Vrazquez F, Tomaszewski J. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*. 2014;101:6:1565.e1-1573.e18.
10. Williams ARW, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012;31:6:556-569.