

doi: 10.17116/repro2016223?-

Клинический опыт консервативного лечения миомы матки

Д.м.н., проф. Е.П. ШАТУНОВА, С.Е. ДАХНЮК

¹Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»; ²клиники ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

Цель исследования — изучение клинической эффективности улипристала ацетата (УА) в дозе 5 мг (Эсмия) у больных с миомой матки.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 48 женщин в возрасте от 32 до 50 лет с миомами матки различной локализации. В большинстве случаев (46 больных) миома матки была множественной, среднее количество миоматозных узлов составило $4,6 \pm 1,2$, средние размеры опухоли 142 см³. Все пациентки нуждались в оперативном лечении.

Всем женщинам с целью предоперационного лечения назначен препарат УА (Эсмия) в суточной дозе 5 мг, по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес со 2-го дня менструального кровотечения.

Результаты. Через 3 мес после приема УА отмечены аменорея, снижение болевого синдрома, восстановление показателей красной крови. Эсмия способствует уменьшению объема матки и миоматозных узлов на 33%, что позволило чаще выполнять эндоскопические операции. Отмечена хорошая переносимость УА.

Заключение. УА является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристал ацетат.

Clinical experience of conservative treatment of uterine fibroids

E.P. SHATUNOVA^{1,2} S.E. DAKHNYUK²

¹Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; ²Samara State Medical University Clinic, Samara, Russia

The aim of the research — was to investigate the clinical efficacy of ulipristal acetate at a dose of 5 mg (esmya) in patients with uterine myoma.

Material and methods. Conducted the examination and treatment of 48 women with uterine fibroids of different localization at the age from 32 to 50 years. In the majority of cases (46 patients) uterine fibroids was multiple, the average number of myomatous nodes was 4.6 ± 1.2 , the average tumor size was 142 CC. All patients needed surgical treatment. All women with the goal of preoperative treatment was prescribed ulipristal acetate (esmya) in a daily dose of 5 mg, one tablet once a day for three months with 2 days of menstrual bleeding.

Results. In 3 months after taking the WA marked by amenorrhea, reduction in pain, restoration of blood red. The esmya helps to reduce the volume of the uterus and myomatous nodules in 33%, which allowed to perform more endoscopic surgery. The good tolerability WA.

Conclusion. Ulipristal acetate is not only effective but safe drug for the treatment of uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, selective receptor modulators of progesterone, ulipristal acetate.

Миома матки — наиболее распространенное доброкачественное новообразование у женщин [1—4]. Наиболее частыми симптомами миомы матки являются маточные кровотечения, приводящие к развитию железодефицитной анемии, тазовые боли, нарушение функции соседних органов и бесплодие. В лечении миомы матки ведущая роль принадлежит хирургическому методу — гистерэктомии. В связи с этим актуальность поиска органосохраняющих методов лечения миомы матки не вызывает сомнений [5].

В последние годы все большее значение приобретает медикаментозная терапия миомы матки как самостоятельный метод, а также в качестве предоперационной подготовки: использование селективных

модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП), в частности, улипристала ацетата (УА). Селективное антипролиферативное, проапоптогическое и антифибринолитическое действие СМРП было продемонстрировано в результатах многочисленных исследований [1, 2, 4—8].

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности УА (Эсмия) в дозе 5 мг у больных с миомой матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 48 женщин с миомами матки, находившихся на стационарном ле-

чении в гинекологическом отделении клиники СамГМУ с 2011 по 2015 г.

Возраст обследованных больных колебался от 32 до 50 лет. Всем больным проведено полное клиническое исследование, согласно стандартам, трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией до начала лечения и на 13-й неделе с использованием аппаратов LOGIQ 5, Medison X-8, Aloka 2200, («Siemens»), гистологические методы исследования.

У большинства пациенток при обследовании выявлены различные экстрагенитальные заболевания: артериальная гипертензия — у 35,4%, холецистопанкреатит — у 25%, варикозная болезнь нижних конечностей — у 8,5%, метаболический синдром — у 20,8%. По локализации миомы были единичными и множественными, субсерозными, интерстициальными и субмукозными. В большинстве случаев (у 46 больных) миома матки была множественной, среднее количество миоматозных узлов составило $4,6 \pm 1,2$. Средние размеры опухоли были 142 см^3 . Все пациентки нуждались в оперативном лечении. Всем женщинам с миомой матки с целью предоперационного лечения назначен препарат УА в суточной дозе 5 мг, по одной таблетке один раз в день в течение 3 мес со 2-го дня менструального цикла. До проведения гормонального лечения пациенткам с целью исключения патологии эндометрия была проведена пайпель-биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии.

Эмболизация маточных артерий проводилась пациенткам с субмукозной миомой матки под местной анестезией. Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой плечевой или бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. Использовались микроэмболы 700—1000 нм PVA (СООК, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Windows 10 и MS Excel 2010 и Statistica 8. Достоверность различий в группах определялась по *t*-критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил $42,6 \pm 1,8$ года. По анамнестическим данным средний возраст наступления менархе — 12,6 года. У 85,4% больных менструальный цикл был регулярным, у 100% больных — обильные менструации. В 12,5% наблюдений — бесплодие. Анализируя жалобы больных, мы выявили, что ведущими симптомами заболевания были маточные кровотечения различной степени выраженности и боли. У всех женщин обнаружена постгеморрагическая анемия, среднее значение гемоглобина — $91,4 \pm 8,8 \text{ г/л}$, в ряде случаев его содержание было снижено до 46 г/л.

Результаты обследования больных показали, что после 13-недельного курса лечения УА у всех пациенток имела место положительная динамика. Ни у одной пациентки не было жалоб на приливы и другие признаки эстрогенного дефицита. Все женщины хорошо переносили лечение УА, нежелательных реакций не отмечалось. Характеристика основных жалоб больных в процессе лечения представлена в **табл. 1**.

Аменорея в среднем наступила через 5,1 дня у пациенток, получавших 5 мг УА. Отсутствие маточного кровотечения сопровождалось нормализацией содержания гемоглобина через 3 мес. Уровень гемоглобина выше 120 г/л достигнут при приеме УА у 45 (93,7%) больных уже через 2 мес приема препарата. В результате использования Эсмии мы получили возможность быстро остановить маточное кровотечение у пациенток с менометроррагиями и повысить уровень гемоглобина в среднем до 122 г/л и тем самым подготовить пациенток к оперативному вмешательству без проведения гемотрансфузий. Патологических изменений в биохимических анализах крови после лечения УА зарегистрировано не было.

Менструации возобновились в среднем на 30-й день после окончания лечения УА. На фоне терапии УА у всех пациенток снизилась выраженность болевого синдрома. Значительно уменьшилось количество женщин, предъявлявших жалобы на тянущие боли внизу живота, частое мочеиспускание, запоры.

При гинекологическом исследовании до лечения УА у большинства больных размеры матки с узлами колебались в пределах, соответствующих 10—16 нед беременности.

Проведенное нами исследование предоперационной консервативной терапии показало, что УА способствует уменьшению размеров миоматозных узлов любой локализации.

Через 13 нед наблюдения уменьшение объема матки в среднем составило 33,0% у женщин, получавших 5 мг УА. После лечения уменьшение размера доминантных узлов составило от 8 до 54% (**табл. 2**). В одном случае не было значимого уменьшения размера миоматозного узла, что, возможно, связано со

Таблица 1. Жалобы больных с миомой матки

Признак	До лечения	Через 13 нед
	больных	лечения
число больных		
Обильные, болезненные менструации	48	0
Аменорея	0	48
Боли внизу живота	48	2
Симптомы сдавления	42	2
Болезненность молочных желез	17	3
Наличие симптомов жара и приливов	0	0
Прибавка массы тела		0
Головная боль, вновь возникшая		0

Таблица 2. Размеры миоматозных узлов по данным УЗИ

Признак	До лечения	Через 13 нед лечения
Размеры миомы матки, нед беременности	15,4±1,0	12,5±0,9*
Размеры матки, см ³	142,2±11,3	95,6±8,7*
Диаметр узлов, мм:		
субсерозно-интерстициальных	84,1±2,7	50,4±2,3*
субмукозно-интерстициальных	77,1±2,3	47,7±2,4*
интерстициальных	97,2±2,2	67,9±2,4*
субмукозных	51,4±2,6	31,8±2,7*
Уменьшение размера узлов, количество больных, абс. (%)		
более 50%		26 (54,2)
от 30 до 50%		17 (35,5)
менее 30%		4 (8,3)
отсутствие эффекта		1 (2,0)

Примечание. * — $p < 0,001$.

снижением количества или отсутствием в миоме у данной больной экспрессирующих рецепторов прогестерона. Тем не менее у больной наступила аменорея и исчезли тазовые боли. Случаев миграции узлов, описанных в литературе, мы не наблюдали.

Через 13 нед лечения у каждой десятой больной (5 человек) средняя толщина эндометрия составила 17,8 мм. Эти изменения эндометрия описаны как РАЕС (изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона) и были обратимы в течение 1–3 мес. После терапии УА 40 (83,3%) женщинам было проведено оперативное лечение. Объем оперативного вмешательства зависел от возраста пациенток, заинтересованности в репродуктивной функции, количества и локализации миоматозных узлов. Уменьшение размера миоматозных узлов и аменорея дали нам возможность шире применить эндоскопический хирургический доступ. Пациенткам, реализовавшим репродуктивную функцию, с метроррагиями и болевым синдромом выполнялась тотальная гистерэктомия.

В ряде наблюдений был применен комбинированный подход к лечению больных с миомой матки. Пяти пациенткам с субмукозным расположением узлов 0 и 1-го типов была назначена терапия УА в течение 3 мес, а затем проведена эмболизация маточных артерий. Результатом такого подхода было уменьшение (с 5 до 3 см) и экспульсия этих узлов в одно менструальное кровотечение, что позволило избежать гистерэктомии и сохранить менструальную и репродуктивную функции. Мы также выделили 5 пациенток с симптомной и/или растущей миомой матки, заинтересованных в беременности, с подтвержденной ролью миомы матки в патогенезе бесплодия или с высоким риском выкидыша. Им проведена консервативная миомэктомия после назначения УА в дозе 5 мг. При миомэктомии мы не отметили трудностей с определением плоскости вылушивания миоматозных узлов. Хорошим результатом лечения мы считаем наступление беременности у 2 пациенток в этой подгруппе.

Уместно подчеркнуть, что после лечения УА яичники во всех случаях визуально не были изменены. Гистологические исследования операционного материала подтвердили доброкачественный характер изменений в узлах миомы, миометрии и эндометрии.

Приводим клинические примеры использования препарата УА

Пример 1. Пациентка Н., 47 лет, в августе 2014 г. обратилась с жалобами на обильные менструальные кровотечения, межменструальные кровяные выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота. Обследована, обнаружено снижение содержания гемоглобина до 85 г/л. Данные УЗИ: матка размером 77×67×82 мм, в дне матки определяется субмукозный узел 1-го типа размером 30×30 мм, с выраженным кровотоком. Эндометрий 5 мм, соответствует дню цикла. Яичники и трубы без особенностей. Пациентке поставлен клинический диагноз: миома матки с субмукозным расположением узла 1-го типа. Постгеморрагическая анемия. От предложенного радикального лечения пациентка категорически отказалась. В сентябре 2014 г. женщина планировала поездку на море. В связи с вышеизложенным с целью вызвать медикаментозную аменорею, уменьшить размер субмукозного узла, восстановить показатели гемоглобина и дать возможность пациентке провести запланированную поездку назначен препарат УА по 5 мг ежедневно на 84 дня. Спустя 5 дней после начала приема УА кровотечения прекратились. Через 3 мес проведен контрольный осмотр, который показал увеличение уровня гемоглобина до 120 г/л, уменьшение размеров матки до 65×55×63 мм и размера узла до 18×17 мм. В январе 2015 г. проведена эмболизация маточных артерий и спустя месяц произошла экспульсия узла. Контрольная гистероскопия подтвердила полное рождение узла.

УЗИ (02.14): матка 49×51×50 мм; М-эхо 3 мм, эндометрий линейный, контуры полости матки ровные, четкие. Яичники не изменены. В настоящий

момент пациентка чувствует себя удовлетворительно, рецидива миомы нет.

Пример 2. Пациентка 32 лет, имеющая репродуктивные планы, в сентябре 2013 г. обратилась с жалобами на обильные менструальные кровотечения, тянущие боли внизу живота. При обследовании обнаружена множественная миома матки, соответствующая 16-недельной беременности, снижение уровня гемоглобина до 78 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. Через 3 мес обнаружено, что УА в срок до 7 дней с момента назначения вызвал аменорею, через 2,5 мес восстановился уровень гемоглобина (115 г/л), уменьшился объем доминантного узла на $\frac{1}{3}$ и тем самым уменьшились риски, связанные с предстоящим оперативным лечением. В январе 2014 г. выполнена лапаротомическая миомэктомия без вскрытия полости матки. Хотим подчеркнуть, что в процессе операции было удалено 6 миоматозных узлов — 4 субсерозных размером от 2 до 4 см, 2 интерстициально-субсерозных размером 6×8 см по задней стенке и 5×6 см по передней стенке матки. Положительным моментом применения УА является одномоментное воздействие на все фиброматозные узлы. Никаких трудностей с вылуциванием узлов после применения УА не было.

Кровопотеря составила 350 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 7 дней в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара. Результат гистологического исследования: лейомиома.

Назначен бусерелин депо 3,75 мг по 1 внутримышечной инъекции, начиная со 2-го дня очередной менструации 1 раз в 28 дней №3.

УЗИ (апрель 2014 г.): матка размером 4,9×5,9×5,6 см; М-эхо 3 мм, эндометрий линейный, контуры по-

лости матки ровные, четкие. В яичниках по 5 фолликулов в срезе. В августе 2014 г. назначен комбинированный оральные контрацептив — КОК (Силует) в связи с репродуктивными планами пациентки в 2015 г.

С сентября 2015 г. прекращен прием КОК, рекомендовано контролировать овуляцию и начать догестационную подготовку.

В настоящий момент (апрель 2016 г.) прогрессирующая беременность 16—17 нед.

Восемь (16,6%) пациенток были пременопаузального возраста и назначение двух курсов Эсмии позволило им плавно перейти в менопаузальный период и избежать радикальной операции. Таким образом, благодаря использованию УА гистерэктомия в нашем исследовании была проведена только в 30 (62,5%) случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение УА перед планируемым хирургическим вмешательством было эффективным в отношении контроля над маточным кровотечением, способствовало уменьшению объема миомы, восстановлению показателей красной крови, а также оптимальному проведению оперативного вмешательства. Уменьшилось количество планируемых оргоуносящих операций, операции проводили в более комфортных условиях и в более щадящем объеме. УА является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения миомы матки.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к лечению больных с миомами и позволяют считать использование УА перспективным направлением и в самостоятельном медикаментозном лечении миомы матки.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;4:34-38.
2. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Опаленов К.В., Казенашев В.В., Алиева Т.Д. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo*. *Проблемы репродукции*. 2014;3:41-44.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. *Доброчастные заболевания матки*. М.-ГЭОТАР-Медиа. 2011;288.
4. Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки *Гинекология*. 2013;15:6:58-61.
5. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Улипристала ацетат — новые возможности в лечении лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2013;9:97-100.
6. Donnez J, Tatarchuk TT, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugoicsai G, Mara M, Jilla MP, Elke Bestel E, Paul Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. for the PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409-420. doi: 10.1056/NEJMoa1103182
7. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. for the PEARL III Study Group. Long-term treatment. *Gynecology and Menopause*. 2014;9-18.
8. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Cirkel U, Egarter C, König K, Harlfinger W, Matzko M, Mueck A, Römer T, Schollmeyer T, Sinn P, Strowitzki T, Tinneberg H-R, Wallwiener M, De Wilde RL. Ulipristal Acetate for treatment of symptomatic uterine fibroids and myoma-related hypermenorrhea. *J Reproductive Med Endocrinol*. 2012;9:2:106-126.