

Обоскалова Т.А., Коваль М.В.

Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе

Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

Oboskalova T.A., Koval M.V.

Influence of Menopausal Hormone Therapy on uterine myoma in menopausal women

Резюме

С целью оценки влияния различных доз МГТ на миому матки у женщин в постменопаузе проведено проспективное, когортное исследование среди женщин с климактерическим синдромом и миомой матки. Женщины были рандомизированы на 3 группы. В первую группу вошли пациентки (n=30), принимающие в непрерывном режиме комбинированный препарат МГТ с низкой дозой (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг), во вторую группу (n=28), пациентки принимающие микродозированный препарат МГТ (эстрадиол 0,25мг, дроспиренон 0,5мг), третью группу (n=45) сформировали пациентки с естественной постменопаузой, отказавшиеся от приема МГТ. Проводилось комплексное ультразвуковое исследование с доплерометрией. Данные сравнивались в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев гормональной терапии. В результатах не было значимых различий объема миомы матки и показателей доплерометрии между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, с 3-6 месяцев и с 6-12 месяцев, а также между исходными данными и через 12 месяцев гормонотерапии. Данное исследование показало, что системная комбинированная МГТ с низкими и ультранизкими дозами не влияет на миому матки у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: менопаузальная гормонотерапия, миома матки, постменопауза

Summary

For the purpose of an assessment influence of various doses of MHT on uterine fibroids at women in a postmenopause was conducted by prospective, cohort research among women with a climacteric syndrome and uterine fibroids. Women were randomized on 3 groups. The first group included patients (n=30) taking in the continuous mode low dose preparation of combined MHT (estradiol 1 mg, drospirenon 2 mg), into the second group (n=28), patients taking microdosing preparation MHT (estradiol 0,25mg, drospirenon 0,5mg), created the third group (n=45) patients with natural postmenopause, which were refused of taking MHT. Complex ultrasonic researches with a Doppler measurement were conducted. Data were compared at the beginning of research, in 3, 6 and 12 months of hormonal therapy. In results there were no significant distinctions of volume of uterine fibroids and indicators of a Doppler measurement between basic data and in 3 months of supervision, from 3-6 months and from 6-12 months, and also between basic data and in 12 months of hormonal therapy. This research showed that the system combined MHT with low and ultra low doses doesn't influence on uterine fibroids at women in a postmenopause.

Key words: menopausal hormone therapy, uterine myoma, postmenopausal women

Введение

Миома матки самая распространенная опухоль женских половых органов. Согласно данным the National Center for Health Statistics, распространенность ее у женщин в возрасте старше 30 лет составляет 35-40%, в постменопаузе -10-15% [1,2]. После наступления менопаузы на фоне снижения функции яичников рост миомы матки, как правило, прекращается, что предполагает зависимость роста миомы от яичниковых стероидов [3,4]. Основным методом профилактики и коррекции менопаузальных расстройств является менопаузальная гормонотерапия (МГТ) различными аналогами половых стероид-

ных гормонов [5,6,7]. В настоящее время МГТ в той или иной форме в пери- и постменопаузе получают более 20 млн. женщин нашей планеты [3,8]. В США каждая четвертая женщина постменопаузального возраста использует МГТ. В России, где женщины 40-69 лет составляют 21 млн. всего населения, около 2% этих женщин принимают МГТ[9,10]. Цель МГТ - фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких минимально оптимальных уровней гормонов в крови, при которых реально наступало бы улучшение общего состояния, обеспечивалась бы профилактика поздних

обменных нарушений. Назначаемая в климактерии МГТ для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний должна быть не только эффективной, но и безопасной [6,7,9,11]. Гормонотерапия противопоказана при опухолях матки, яичников и молочных желез, при маточных кровотечениях неясного генеза, остром тромбозе, острой тромбоземической болезни, при печеночной и почечной недостаточности, тяжелых формах сахарного диабета. Осторожность в применении гормонов требуется и при наличии заболеваний, на течении которых может отразиться задержка жидкости (эпилепсия, мигрень, астма), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме матки малых размеров, указаниях в анамнезе на желтуху беременных [12]. Следовательно, наличие этих ограничений делает актуальной проблему разработки клинико-диагностических критериев, на основании которых будут обоснованы принципы дифференцированной терапии, назначаемой для коррекции климактерических расстройств у больных с миомой матки. В одной из работ назначение женщинам с миомой матки небольших размеров МГТ через 6 месяцев привело к увеличению миоматозных узлов на 8,9%. Через год размеры узлов не отличались от первоначальных, что позволило ученым сделать вывод о возможности продолжения лечения без риска дальнейшего прогрессирования роста узлов [2]. В рамках другого проспективного исследования, проведенного в течение 1 года, 60 женщин в постменопаузе с асимптомной миомой матки диаметром < 3 см и > 3 см получали трансдермально в постоянном режиме 17-эстрадиол 50 мкг/сутки и гестаген в циклическом режиме в дозе 5 мг/сут [13]. В этом исследовании авторы не отметили увеличения объема матки на фоне проведения МГТ в течение 1 года по усредненным данным. Вместе с тем у 6 пациенток с диаметром доминантного узла > 3см увеличение объема миоматозного узла сочеталось с низкими показателями индекса резистентности (RI) в а. uterinae. В связи с этим авторы высказали предположение о том, что определение RI в маточных артериях до назначения МГТ может способствовать прогнозированию степени роста лейомиомы матки под влиянием лечения. В исследовании Н. Kuhl и соавт. изучалось влияние различных доз прогестагена, а также разных путей введения эстрогенного компонента у 40 постменопаузальных женщин с лейомиомой. матки в течение 1 года гормонотерапии. Размеры лейомиомы измерялись исходно- и после окончания лечения [14]. МГТ назначалась в непрерывном режиме, а эстрогенный компонент вводился как орально (конъюгированные экинэстрогены 0,625 мг), так и трансдермально (эстрадиол 50 мкг). Более высокая доза прогестагена (МПА 5 мг и 2,5 мг) назначалась группе, которая получала оральный эстроген. Интересно, что миома матки достоверно увеличилась в размерах у женщин, получавших трансдермальную терапию, тогда как в группе с оральным введением эстрогенного компонента размеры миомы сохранялись неизменными. Это наводит на размышление о том, что различные дозы прогестагена, равно как и пути введения эстрогенного компонента, мог-

ли бы повлиять на результаты исследования.

Цель: оценить влияние различных доз МГТ на миому матки у женщин в постменопаузе

Материал и методы

Для достижения поставленной цели на базе МФЦ "Рубин" города Каменска -Уральского в период с сентября 2015 по февраль 2017 года было проведено проспективное, когортное исследование женщин в постменопаузе (+1a, +1b, +1c по STRAW+10) с климактерическим синдромом. В исследовании участвовали 103 женщины, обратившиеся на амбулаторный прием к гинекологу. Критерии включения: 1) подписанная форма информированного согласия пациента; 2) ранняя постменопауза (+1a, +1b, +1c по STRAW+10); 3) диагноз- интрамуральная миома матки небольших размеров (узлы до 3см в диаметре и не более 3 штук) 4) наличие показаний и отсутствие противопоказаний для МГТ; 5) отсутствие гормональной терапии и контрацепции в период менопаузального перехода. Пациентки были рандомизированы на 3 группы. В первую группу вошли женщины (n=30), принимающие в непрерывном режиме комбинированный препарат МГТ с низкой дозой (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг), во вторую группу (n=28), пациентки принимающие микродозированный препарат МГТ (эстрадиол 0,25мг, дроспиренон 0,5мг), третью группу (n=45) сформировали пациентки с естественной постменопаузой, отказавшиеся от приема МГТ. При проведении проспективного исследования, чтобы избежать предвзятости выбора назначения препарата, группы были сформированы путём случайного отбора с применением метода конвертов. Комплексное ультразвуковое исследование проводили на аппаратах (GE Voluson E6, Vivid E9, Logiq e), с трансвагинальным датчиком с частотой 3,5 - 9 МГц с функцией цветового доплеровского картирования и импульсноволновой доплерометрии. Объем миомы рассчитывался по трем взаимно перпендикулярным размерам (V1 x V2 x V3 x 0,5 см3). При анализе кривых скоростей кровотока в маточной артерии определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока. Эти показатели использовали для вычисления пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI), которые являются показателями периферического сосудистого сопротивления. Данные сравнивались в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев гормональной терапии. Полученные данные заносились в таблицу формата Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов Statistica 5.5, SPSS 10.5.5. Для сравнения исходных данных групп использован критерий Манна -Уитни. Для изучения динамики средних показателей в группах при измерении до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала - М (25% + 75%).

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток в постменопаузе с миомой матки

| Группы | 1 группа (n=30) | 2 группа (n=28) | 3 группа (n=45) | p* |
|------------------------|--------------------|------------------|-----------------|----|
| Возраст | 53 (50,5÷ 56) | 52,5 (48,7÷54) | 53 (50,7÷ 55,2) | NS |
| Возраст менопаузы | 50,0(47,7 + 53) | 50,0(47,7 + 53) | 50,0 (48+ 51,2) | NS |
| Длительность менопаузы | 2,0(2,0÷ 4,0) | 1,5 (1,0 ÷ 3,2) | 2,5 (1,0÷ 4,0) | NS |
| Вес (кг) | 74,5 (63,7÷ 83,7) | 76 (67,0 + 84,2) | 76(68,5÷ 80,0) | NS |
| Рост (см) | 164 (160÷ 168) | 163 (160 ÷ 167) | 162 (158+ 165) | NS |

NS-(not significant) – нет статистических различий между группами

* тест Манна-Уитни

Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализируемые группы были сравнимы по возрасту. Средний возраст пациенток достоверно не отличался, составляя 53 (50,5÷ 56); 52,5 (48,7 ÷ 54); 53 (50,7÷ 55,2) года, соответственно группам. Возраст наступления менопаузы 50,5 (46,7÷ 52); 50,0(47,7 + 53); 50,0 (48+ 51,2) лет, соответственно группам. Продолжительность постменопаузального периода 2,0(2,0÷ 4,0); 1,5 (1,0 ÷ 3,2); 2,5 (1,0÷ 4,0) года, соответственно группам. Статистически достоверных различий в группах обследованных женщин по весу и росту не установлено. Вес в килограммах 74,5 (63,7÷ 83,7); 76 (67,0 ÷ 84,2); 76(68,5÷ 80,0) соответственно группам. Рост 164 (160÷ 168); 163 (160 ÷ 167); 162 (158÷ 165) сантиметров, соответственно группам (Таблица 1). Объем миомы матки исходно в группах не имел статистических различий и составлял 4,5 (2,17÷8,0), 4,4(2÷8,5),

3,5 (2,2÷3,5) см³, соответственно группам. Также не было различий объема миомы матки между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, с 3-6 месяцев и с 6-12 месяцев, а также между исходными данными и через 12 месяцев гормонотерапии. Кроме того, не было значимых изменений объема миомы между группами с разной дозировкой МГТ и отказавшимися от приема МГТ (Таблица 2). Полученные значения PI в маточной артерии у женщин в постменопаузе с миомой матки исходно не имели статистических различий и составили 2,7 (0,9÷4,8), 2,5 (0,7÷4,2), 2,5(1,6÷4,7), соответственно группам. Исходные данные RI в маточной артерии у женщин в постменопаузе с миомой матки составили 0,83 (0,65÷1,1), 0,79 (0,48 ÷ 0,92), 0,79 (0,54 ÷ 0,92) У 40% (n=41) случаев, среди всех обследованных женщин выявлены аваскулярные миома-тозные узлы. У остальных 60% (n=62) больных регистрировался единичный внутриопухольный периферический кровоток. Через 3 месяца наблюдения не выявлено достоверных различий показателей кровотока по сравне-

Таблица 2. Изменение объема миомы матки у женщин в постменопаузе на фоне различных доз МГТ.

| Группы | | Исходные данные | Через 3 месяца | Через 6 месяцев | Через 12 Месяцев | p* |
|----------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|----|
| Группа 1 | V узла | 4,5 | 4,7 | 4,7 | 5,2 | NS |
| | См ³ | (2,17÷8,0) | (2,1÷8,0) | (2,1÷8,5) | (2,2÷9,0) | |
| Группа 2 | V узла | 4,4 | 4,4 | 4,1 | 4,4 | NS |
| | См ³ | (2,0÷8,5) | (2,0÷8,3) | (2÷8,2) | (2,0÷8,1) | |
| Группа 3 | V узла | 3,5 | 3,5 | 3,4 | 3,5 | NS |
| | См ³ | (2,2÷3,5) | (1,2÷7,6) | (1,0÷7,4) | (1,2÷7,6) | |

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала (см³)

* -тест Вилксона

NS- (not significant) – нет статистических различий между группами

Таблица 3. Изменение показателей доплерометрии у женщин в постменопаузе с миомой матки на фоне различных доз МГТ.

| группы | | Исходные данные | Через 3 месяца | Через 6 месяцев | Через 12 месяцев | p* |
|----------|----|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| Группа 1 | RI | 0,83 (0,65÷1,1) | 0,87 (0,77÷1,0) | 0,88 (0,5÷0,9) | 0,85 (0,7÷1,0) | NS |
| | PI | 2,7 (0,9÷4,8) | 2,72 (0,9÷5,1) | 2,75 (1,4÷4,4) | 2,72 (1,0÷4,3) | |
| Группа 2 | RI | 0,79 (0,48÷0,92) | 0,8 (0,65÷0,9) | 0,82 (0,6÷0,9) | 0,8 (0,7÷0,9) | NS |
| | PI | 2,5 (0,7÷4,2) | 2,4 (1,2÷3,8) | 2,5 (1,1÷4,8) | 2,5 (1,0÷4,5) | |
| Группа 3 | RI | 0,79 (0,54÷0,92) | 0,82 (0,5÷1,0) | 0,8 (0,6÷1,0) | 0,82 (0,6÷1,1) | NS |
| | PI | 2,5 (1,6÷4,7) | 2,7 (1,5÷4,5) | 2,75 (1,3÷5,0) | 2,6 (1,5÷4,9) | |

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала (см3)

* -тест Вилксона

NS- (not significant) – нет статистических различий между группами

нию с исходными данными и между группами сравнения. Также не было различий показателей доплерометрии с 3-6 месяцев и с 6-12 месяцев, а также между исходными данными и через 12 месяцев гормонотерапии. (Таблица 3). На сегодняшний день, в комбинации с эстрогенами используются более низкие дозы прогестагенов, по сравнению с рекомендованными ранее. Препараты МГТ у больных миомой матки можно назначать, если у женщины имеется не более 2-3 узлов, размерами не более 3 см. Исключение – субмукозное расположение узла. При этом необходимо динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией 1 раз в 6 месяцев. При появлении интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и врач решает вопрос о тактике дальнейшего ведения. На практике, большинство женщин с узлами небольших размеров или после оперативного лечения (гистерэктомия или надвлагалищная ампутация матки как с придатками, так и без них) могут получать МГТ по показаниям, длительно без какого-либо

увеличения миомы матки [1]. Прогностическими критериями безопасности лечения могут служить, в частности, динамический контроль параметров кровотока в сосудистой системе матки и миоматозных узлов при трансвагинальной ультразвукографии с цветным доплерокартированием, а также анализ процессов системного ангиогенеза (как ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза миомы) в организме больных с миомой матки на фоне низкодозированной МГТ.

Выводы

- 1) Системная комбинированная МГТ с низкими и ультранизкими дозами не влияет на объем миомы матки у женщин в постменопаузе.
- 2) Системная комбинированная МГТ с низкими и ультранизкими дозами не влияет на показатели доплерометрии у женщин в постменопаузе с миомой матки.
- 3) Системная комбинированная МГТ с низкими и ультранизкими дозами эффективна для коррекции кли-

мактерических симптомов, но безопасна у пациенток с множественной миомой в постменопаузе. ■

Т.А. Обоскалова д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО УГМУ Минздрава

России, г. Екатеринбург. **М.В. Коваль** аспирант второго года кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку - Коваль Марина Владимировна- адрес для переписки: 623400, г. Каменск-Уральский, ул. Летняя 39, тел. 89122620279, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

Литература:

1. Адамьян Л.В. Миома матки. Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных М.:2015. — 101 с.
2. Chang IK Jin, M.D., Gi Youn Hong, M.D., Ph.D., et al: Effects of Menopausal Hormone Therapy on Uterine Myoma in Menopausal Women. *Journal of Menopausal Medicine*, Issue 19, 2013, Pages 123-129.
3. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. - М.: МЕД пресс-информ, 2004 -400с.
4. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология. М.: 2012 г.
5. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Качество жизни и климактерий. Практические руководства. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015-2-е изд.-С 320.
6. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. Проект (Москва 2015). *Климактерий* 2014; 4 .8 -31
7. Baber R.J., N.Panay, A. Fenton and behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *CLIMACTERIC* .-2016.-Issue14.- Pages302–320.
8. Исакова О.В. Менопаузальная гормональная и негормональная терапия: иммунорегуляторные белки и цитокины крови. дис.канд.мед.наук.-Новокузнецк 2016.-С. 118.
9. Паяниди Ю.Г., Жордания К.У. Менопаузальная гормональная терапия. Онкологические риски. *Онкогинекология* 2015 №2. С 41-49.
10. Сметник В.П. Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России. Дни гормональной терапии в Калининграде. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 16–27.
11. Ярмалюкская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение. Учебное пособие. Санкт –Петербург 2014 г.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник.- 22-е изд., перераб. испр. и допол.- М.: АстраФармСервис, 2016г. - с.1488
13. Douchi, T. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. - 2004. - Vol. 48. - P. 219-223.
14. Kuhl, H. Pharmacology of estrogen and progestins: influence of different routes of administration. *Climacteric*. — 2005. — Vol. 8,suppl. 1.-P. 43-50.