

*Нужнов С.Г.*

## Фармакологическая коррекция миомы матки

Медицинский центр ООО «Клиника репродуктивной медицины», г. Челябинск

*Nuzhnov S. G.*

### Pharmacological correction of uterine myoma

#### Резюме

Цель исследования: изучить клиническую эффективность лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста в зависимости от методов терапии на основании ультразвукового исследования органов малого таза. Материалы и методы: обследовано 68 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с миомой матки. I группу составили 28 женщин, получавших гормональное лечение. II группа включала 40 пациенток, получавших негормональное лечение. Результаты и обсуждение: при наблюдении было отмечено заметное уменьшение матки у всех пациенток, однако после отмены препаратов размеры матки и миоматозных узлов несколько увеличились к 12 месяцам, но были меньше, чем до начала терапии. **Ключевые слова:** миома матки, гормональное лечение, репродуктивный возраст, негормональное лечение, ультразвуковое исследование

#### Summary

Goal of research: to study clinical efficiency of uterine myoma treatment of women of reproductive age, depending on therapy methods on the basis of ultrasound investigation of pelvic organs. Material and methods: there have been examined 68 women with uterine myoma, aged from 18 to 45. Group I included 28 women, undergoing hormonal treatment. Group II included 40 patients undergoing non-hormonal treatment. Results and discussion: under monitoring there has been marked considerable decrease of the uterine of all patients. However, after withdrawal the uterine and myomatous ganglions growth has increased by 12 months, but they were smaller than before the beginning of the therapy.

**Key words:** uterine myoma, hormonal treatment, reproductive age, non-hormonal treatment, ultrasound investigation

#### Введение

Миома матки считается одним из распространенных гинекологических заболеваний [2, 7]. Частота встречаемости достигает примерно 30–40% у больных старше 35 лет. По данным литературы, каждая четвертая – пятая женщина в мире с миомой матки. В последние годы наблюдается «омоложение» заболевания, миома матки нередко развивается у женщин в возрасте 20–25 лет [1, 4, 5, 6], что возможно, связано в первую очередь с повсеместным внедрением ультразвуковой диагностики и более ранним выявлением заболевания [3, 9]. Актуальность проблемы роста заболеваемости миомы матки у больных репродуктивного возраста рассматривается, прежде всего, с позиций сохранения или восстановления репродуктивной функции, а также участвующего сочетания миомы матки с беременностью и гиперпластическими процессами эндометрия [5]. Это заболевание и его осложнения продолжают оставаться наиболее частой причиной операций в гинекологической практике: 50% всех гистерэктомий, произведенных в мире, приходится на долю данной патологии [8].

Индивидуализация выбора метода лечения, кроме особенностей течения заболевания, определяется возрастом женщины и ее репродуктивными планами [3]. Кон-

сервативная терапия приемлема и достаточно эффективна в любом возрасте, но особенно в репродуктивном. Принципы консервативного лечения основываются на концепции гормонально-зависимого характера возникновения опухоли и использование средств, подавляющих ее рост, влияющих на уменьшение ее размеров и предотвращающих развитие в ней вторичных изменений [1]. Между тем с момента выявления миомы матки необходимо определить возможности консервативной терапии, эффективность различных методов лечения и тем самым добиться снижения количества хирургических вмешательств [8].

**Цель исследования** – изучить клиническую эффективность лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста в зависимости от методов терапии на основании ультразвукового исследования органов малого таза.

#### Материалы и методы

Обследовано 68 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями включения в исследования были пациентки с наличием миомы матки в репродуктивном возрасте и показаний к гормональному и негормональному лечению. Критерии исключения – возраст женщин старше 45

лет и наличие противопоказаний к гормональному и негормональному лечению.

Были выделены две группы:

– I группа – 28 женщин, которые получали гормональное лечение (агонисты гонадотропин рилин-гормонов в непрерывном режиме в течение 3–6 месяцев), из них 21 (75%) бусерелин – спрей (solutio buserelini acetatis 0,2% – 17,5 ml) интраназально 300 мкг х 3–4 раза в сутки, 4 пациентки (14,3%) бусерелин–депо 3,75 мг, 2 женщины (7,1%) диферелин 3,75 мг (трипторелин) и 1 (3,6%) люкрин–депо 3,75 мг (лейпрорелин) – 1 инъекция 1 раз в 28 дней внутримышечно;

– II группа включала 40 пациенток, получавшие негормональное лечение (индол–3–карбинол (Индинол) по 400 мг/сутки в сочетании с эпигаллокатехин–3–галлатом (Эпигаллат) по 200 мг/сутки в непрерывном режиме в течение 3–6 месяцев).

В процессе исследования заполнялась специальная карта наблюдения, в которой фиксировались медико–социальные данные.

Для оценки эффективности лечения мы проводили ультразвуковое исследование органов малого таза на ультразвуковом аппарате «ХАРИО» TOSHIBA, трансвагинальным доступом датчиком с частотой 6,5 МГц. При первом обращении и через 3, 6, 12 месяцев наблюдения пациенткам всех групп проводились повторные ультразвуковые исследования органов малого таза. Для определения объема матки и миоматозных узлов производили вычисление по предложенной G. V. Nealy (1989) формуле, основанной на данных ультразвукового исследования с определением продольного (А), поперечного (В) и переднезаднего (С) размеров (в см):  $V (см^3) = \pi/6 \cdot A \cdot B \cdot C$ .

Статистический анализ включал вычисление результатов описательной статистики для сравниваемых групп, а также процентных долей. Для сравнения количественных показателей использовались внутри группы непараметрический критерий Уилкоксона и между группами Манна–Уитни и Краскела–Уоллеса. Отличия параметров были признаны статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel и SPSS 12.0.

## Результаты и обсуждение

Группы обследованных женщин были сопоставимы по возрасту, который был практически одинаков, и составил в I группе (нормальное распределение признака,  $M \pm \sigma$ )  $39,1 \pm 5,4$  и во II –  $38,1 \pm 5,2$  лет ( $p < 0,05$ ).

Уровень образования обследованных женщин был представлен следующим образом: высшее образование имели 19 (67,9%) – в I группе и 34 (85%) – во II группе; среднее – специальное у 6 (21,4%) и 6 (15%), а среднее у 3 (10,7%) и 0 (0%) – соответственно.

Время наступления менархе также было сходным в I и во II группе – в  $12,8 \pm 1,1$  лет.

В I группе симптомы основного заболевания составили: болевой синдром – 5 (17,9%), анемия – 13 (46,4%), нарушение менструального цикла – 17 (60,7%) и наруше-

ние функции соседних органов – 6 (21,4%). Основными жалобами по поводу миомы тела матки во II группе были нарушение менструального цикла у 18 (45%), болевой синдром – 13 (32,5%), анемия – 11 (27,5%) и нарушение функции соседних органов – 3 (7,5%) ( $p < 0,05$ ).

Длительность заболевания у обследованных больных в I группе составила  $4,8 \pm 3,6$  лет и во II –  $4,1 \pm 4,3$  года.

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе преобладали воспалительные заболевания в I группе – у 15 (53,6%) и во II – у 27 (67,5%) человек, заболевания шейки матки у 21 (75%) в I группе и у 25 (62,5%) во II

группе, гиперпластические процессы эндометрия составили в I – у 9 (32,1%) и во II группе – у 16 (40%), образования яичников – у 12 (42,9%) в I и у 17 (42,5%) во II группе и заболевания молочных желез в I – у 10 (35,7%) и во II группе – у 17 (42,5%) женщин.

Анализ исходных ультразвуковых биометрических параметров показал, что объем измененного миомой тела матки колебался от 40,0 до 744,2 см<sup>3</sup>, составив в среднем  $209,9 \pm 182,4$  см<sup>3</sup>. В анализируемых группах встречаются в большинстве случаев (39,3–42,9%) узлы миомы средних и больших размеров. В I и II группе более половины узлов миомы от 2 до 5 (50–60,7%). Преимущественная локализация субсерозная (35,7%) и интрамуральная (32,1%) в группе лечения агонистами ГнРГ, а во II группе – субсерозная (32,5%) и интрамуральная (40%).

В зависимости от варианта лечения динамика изменения объема матки и доминантного узла миомы была различной (табл. 1).

На фоне терапии в I группе наблюдалось заметное уменьшение матки у всех пациенток. Первоначально до гормонального лечения объем матки и доминантный узел миомы составляли  $254,0 \pm 201,6$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) и  $49,2 \pm 30,4$  мм соответственно. Наиболее интенсивное уменьшение размеров миоматозной матки под влиянием агонистов ГнРГ происходило в течение первых трех месяцев. Так, через 3 месяца объем матки и диаметр доминантного узла уменьшились в среднем до  $175,0 \pm 107,8$  см<sup>3</sup> (31,1%) ( $p < 0,05$ ) и  $39,6 \pm 28,0$  мм (19,5%) от исходного. И далее на фоне проводимого лечения наблюдалось уменьшение объема и узла матки до  $172,2 \pm 101,6$  см<sup>3</sup> (32,2%) ( $p < 0,05$ ) и  $39,2 \pm 25,2$  мм (20,3%) от исходного объема и узла миомы матки к окончанию 6 месяца. Однако по завершению наблюдения отмечен рост матки, объем которой через 12 месяцев достиг  $237,2 \pm 168,9$  см<sup>3</sup> (6,6%) и диаметр доминантного узла –  $44,9 \pm 33,5$  мм (8,7%) от исходного.

Динамика клинической картины является важным фактором, определяющим эффективность и преимущество тех или иных видов лечения. Поскольку терапия миомы матки приводит к ликвидации большинства патологических симптомов, то нами была изучена клиническая эффективность гормонального и негормонального лечения.

Наиболее клинически значимый симптом – нарушение менструального цикла через 12 месяцев отсутствовал у 64,3% пациенток в I группе, во II – у 80%. Болевой синдром отсутствовал через 12 месяцев у 96,4% женщин

Таблица 1. Динамика объема матки и доминантного миоматозного узла ( $M \pm \sigma$ )

		Время исследования			
		До	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Средний объем матки, см <sup>3</sup>	I	254,0 ± 201,6* (-)	175,0 ± 107,8* (31,1%)	172,2 ± 101,6* (32,2%)	237,2 ± 168,9 (6,6%)
	II	184,0 ± 167,8** (-)	164,7 ± 108,4 (10,5%)	119,5 ± 95,3* (35,1%)	176,2 ± 155,8** (4,2%)
Средний диаметр доминантного узла, мм.	I	49,2 ± 30,4 (-)	39,6 ± 28,0 (19,5%)	39,2 ± 25,2 (20,3%)	44,9 ± 33,5 (8,7%)
	II	39,8 ± 23,2 (-)	39,7 ± 26,0 (0,3%)	33,5 ± 20,8 (15,8%)	36,4 ± 26,0 (8,5%)

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении данных внутри групп;

(-) – в скобках процент сокращения относительно исходного объема

в I группе, во II – у 85%. В I группе через 12 месяцев анемия отмечена у 4 (14,3%) наблюдаемых больных, во II – у 8 (20%) женщин.

При применении агонистов ГнРГ в течение первых 3–6 месяцев лечения в I группе у большинства пациенток наблюдалось подавление функции яичников и наступление псевдоменопаузы, которое сопровождалось рядом побочных симптомов, характерных для климактерического синдрома. Из побочных эффектов, связанных с агонистами ГнРГ, наиболее часто встречались выраженные ощущения «приливов» у 64,3% женщин, у других – 21,4% беспокоила головная боль, у 14,3% пациенток было отмечено увеличение массы тела и у 3,6% возникла тошнота ( $p < 0,05$ ). Осложнений и тяжелых побочных эффектов, которые могли бы привести к отмене препарата, не наблюдалось. Все побочные симптомы имели временный характер и проходили после отмены препаратов. Тем не менее на фоне терапии агонистами ГнРГ потребовалось назначение симптоматической (обезболивающих, седативных средств) терапии. Таким образом, уменьшение объема матки, наблюдавшееся на фоне гормональной терапии, происходило за счет уменьшения объема миоматозных узлов.

Несколько иная клиническая картина наблюдалась у женщин во II группе, которые получали Индинол и Эпигаллатом, воздействующие на основные молекулярные процессы патогенеза миомы. Из представленной табл. 1 видно, что в данной группе пациенток наблюдалось также значительное постепенное уменьшение объема матки и доминантного узла миомы. С миомой объемом и узел матки через 3 месяца сократились до  $164,7 \pm 108,4$  см<sup>3</sup> (10,5%) и  $39,7 \pm 26,0$  мм (0,3%) от исходного –  $184,0 \pm 167,8$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ) и  $39,8 \pm 23,2$  мм соответственно, а через 6 месяцев – до  $119,5 \pm 95,3$  см<sup>3</sup> (35,1%) ( $p < 0,05$ ) и до  $33,5 \pm 20,8$  мм (15,8%). Однако после отмены препаратов рост матки был, как и у пациенток I группы. Таким образом, уменьшение объема матки и доминантного узла миомы по окончании периода наблюдения составили  $176,2 \pm 155,8$  см<sup>3</sup> (4,2%) ( $p < 0,01$ ) и  $36,4 \pm 26,0$  мм (8,5%).

В лечении препаратами, содержащих индол-3-

карбинол и эпигаллокатахин-3-галлат, воздействующих на молекулярные механизмы возникновения миомы матки (апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез), продемонстрировало хорошую клиническую эффективность при лечении миомы матки. Следует отметить, что побочные эффекты в I группе пациенток были связаны с применением агонистов ГнРГ. Ни у одной больной не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с приемом Индинола или Эпигаллата.

На фоне применения агонистов ГнРГ у пациенток с миомой матки наблюдалось прекращение менструальной функции, уменьшение болевого синдрома, ослабление или исчезновение дизурических явлений. При УЗИ отмечено выраженное уменьшение объема матки и миоматозных узлов, произошедшие за счет снижения васкуляризации матки и миоматозных узлов, имевшего место в процессе лечения. Однако после отмены препаратов клиническая симптоматика возвращалась, размеры матки и миоматозных узлов прогрессивно увеличивались, активизировались процессы васкуляризации, уменьшалось сосудистое сопротивление в маточных артериях. В результате наблюдался рост матки миоматозных узлов. В связи с этим применение агонистов ГнРГ в качестве самостоятельного метода у пациенток с сохраненной менструальной функцией можно считать недостаточно эффективным, так как не наблюдается стойкого терапевтического эффекта от проводимой терапии. Нельзя не согласиться с мнением многих ученых, которые предлагают использовать агонисты ГнРГ у женщин пременопаузального периода для перевода их в естественную менопаузу.

## Выводы

При наблюдении в течение 12 месяцев было отмечено заметное уменьшение миоматозной матки у всех пациенток. Уменьшение объема матки и доминантного узла у пациенток II группы происходило постепенно по сравнению с I группой и минимального значения достигали к 6 месяцу. Однако после отмены препаратов рост матки и миоматозных узлов несколько увеличился к 12 месяцам, но был меньше, чем до начала терапии.

Таким образом, предлагаемые пути фармакологической коррекции миомы матки, включающие гормональную и негормональную терапию, позволяет уменьшить или стабилизировать рост опухоли, добиться редукции симптомов миомы матки и снизить количество радикальных операций, особенно в репродуктивном возрасте. Лечение данной патологии, воздействующих на молекулярные механизмы возникновения миомы матки, показало хорошую клиническую эф-

фективность. Такая целенаправленно воздействующая терапия может быть рекомендована при лечении миомы матки.■

*Нужнов С.Г. - врач акушер-гинеколог медицинского центра ООО «Клиника репродуктивной медицины», г. Челябинск; Адрес для переписки - 454007, г. Челябинск, переулок Артиллерийский, д. 6, кв. 13, E-mail: nuzhnov.s.g.chel@mail.ru*

## Литература:

1. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., Чочаева Е.М. Применение левоноргестрелерелизинг системы при лечении миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2009. №3. 95№101.
2. Озерная И.А. Ультразвуковой мониторинг при лечении миомы матки методом эмболизации маточных артерий. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005. №2. 64№73.
3. Тарасова М.А., Попов Э.Н., Халперн В.А., Дегтярева Ю.А. Внутриматочное применение левоноргестрела у женщины с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия. Журнал акушерства и женских болезней. 2009. №4. 63№69.
4. Тихомиров Л.А. Органосохраняющее лечение миомы матки. Трудный пациент. 2007. №9. 4№6.
5. Дикарева Л.В. Клинико-диагностические особенности больных быстрорастущей миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2009. №2. 74№80.
6. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., Чочаева Е.М. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с миомой матки до лечения и после различных видов терапии. Матер.4-го Международного науч.конгресса «Оперативная гинекология и новые технологии», 2009. 118№119.
7. Овсиенко А.Б., Михаэлис А.В., Градиль Н.П., Бестаева А.Э. Физические методы воздействия в терапии миомы матки. Матер.4-го Международного науч. конгресса «Оперативная гинекология и новые технологии», 2009. 120№122.
8. Кулагина Н.В. Клинический опыт консервативного лечения миомы матки у пациенток в период беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Том 6,1. 52№56.
9. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки. Лечащий врач. 2010. №3. 53№60.