

Комплексне лікування міоми матки у жінок з метаболічними розладами у репродуктивний період

О.М. Макачук, Абдулрахман Абдулбасет Мослем
Івано-Франківський національний медичний університет

Міома матки є найбільш поширеною формою доброякісних гормонозалежних проліферативних процесів міометрія. Її діагностують у 20–40% жінок у репродуктивний період та у 60% – у перименопаузальний період. Цій нозології як одній із найбільш поширених захворювань жіночої репродуктивної системи присвячено чимало наукових праць та пошуків, проте вона продовжує привертати увагу дослідників у галузі медицини. У літературних повідомленнях останніх років представлено досвід використання препаратів, селективно модулюючих рецептори прогестерону та пригнічуючих ріст вузлів міоми без впливу на клітини нормального міометрія.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнок із міомою матки та ожирінням із використанням селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП). **Матеріали та методи.** Дане спеціальне клінічне дослідження включало глибоке вивчення анамнестичних та клінічних даних, особливостей результатів лабораторних та інструментальних показників, даних гістологічного дослідження. У дослідженні 60 пацієнок із лейоміомою матки та ожирінням отримували у якості передопераційної підготовки гормонотерапію за двома лікувальними програмами. У першу досліджувану групу увійшли 30 пацієнок із лейоміомою матки та надмірною масою тіла і ожирінням, у лікувальну програму яким включили СМРП. У другу досліджувану групу увійшли 30 жінок із гіперпластичними процесами матки та ожирінням, яким було призначено препарати – агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ). Контрольну групу склали 20 пацієнок, передопераційна підготовка у яких відповідала загальноприйнятим стандартам клініко-лабораторного обстеження для такого виду оперативних втручань. Для усунення та зменшення клінічних проявів побічних ефектів, пов'язаних із дією даних препаратів, а також для корекції дисліпідемії, що супроводжує метаболічні розлади у цієї категорії жінок, та досягнення позитивного впливу на метаболічний та психоемоційний статус у комплекси гормональної терапії було додатково призначено препарат сухого екстракту трави якріців сланких – *Tribulus terrestris* L.

Результати. За результатами проведеного дослідження обидві схеми передопераційного консервативного лікування сприяли вагомому зменшенню максимальних розмірів фіброматозних вузлів. Зменшення маткової кровотечі супроводжувалося нормалізацією рівня гемоглобіну до 3 міс у 93,33% випадків при використанні СМРП проти 56,66% – при використанні α -ГнРГ. Що стосується побічних ефектів, то найбільш статистично вагомими були відмінності у відсотку вазомоторних проявів. Так, частка пацієнок, у яких відзначено помірні або виражені приливи, складала 6,6% – у першій групі проти 36,6% – у групі, у якій у лікувальну програму включено α -ГнРГ. Також у ході аналізу лікувального ефекту відзначено статистичне підвищення середнього рівня загального холестерину та поглиблення дисліпідемії у групі з використанням α -ГнРГ.

Заключення. Отже, отримані результати дослідження про-

демонстрували, що використання СМРП уліпрісталу ацетату є більш ефективним, ніж ін'єкції α -ГнРГ, не тільки у якості передопераційної підготовки, але і як монотерапія міоми матки, особливо у пацієнок з метаболічними розладами.

Ключові слова: міома матки, ожиріння, селективні модулятори рецепторів прогестерону, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, побічні ефекти.

Міома матки є найбільш поширеною формою доброякісних гормонозалежних проліферативних процесів міометрія. Її діагностують у 20–40% жінок у репродуктивний період та у 60% – у перименопаузальний період [1]. Проте істинна захворюваність є вищою, позаяк тільки близько 50% жінок відзначають симптоми, пов'язані з пухлинним утвором: біль та маткові кровотечі. Цій нозології як одній із найбільш поширених захворювань жіночої репродуктивної системи присвячено чимало наукових праць та пошуків, проте вона продовжує привертати увагу дослідників у галузі медицини [1–3].

На сьогодні діагностика та лікування міоми матки вимагають значних витрат, тому проведення досліджень, спрямованих на пошук інноваційних методів консервативного лікування та розроблення засобів, що мають високу тканеву специфічність та полегшують перебіг захворювання без побічних ефектів зі збереженням репродуктивної функції жінки, залишається актуальним та вагомим.

Більшість нових ефективних методів лікування, упроваджених у медичну практику, пов'язані з більш глибоким розумінням фізіологічних факторів, що зумовлюють розвиток гіперпластичних процесів у міометрії [1–4]. Фармакологічні особливості консервативного лікування міоми матки базуються на тому факті, що в пухлинній тканині переважають рецептори естрогену і прогестерону у порівнянні з їхнім вмістом у нормальному міометрії, значить, на ріст міоми стимулювальний вплив здійснюють стероїдні гормони. Сьогодні найбільш ефективним лікарським засобом, здатним зменшити симптоматику, пов'язану з міомою матки, тимчасово вплинути на об'єм міоматозних вузлів, є агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ), проте тривалість застосування їх обмежена до 6 міс у зв'язку з побічними ефектами (гіпоестрогенією та втратою кісткової маси) [3, 4].

У літературних повідомленнях останніх років представлено досвід використання препаратів, селективно модулюючих рецептори прогестерону та пригнічуючих ріст вузлів міоми без впливу на клітини нормального міометрія [5]. Потенційне їхнє застосування у клінічній практиці охоплює широкий спектр із різноплановими аспектами впливу: це і невідкладна контрацепція, тривала контрацепція без застосування естрогенів, лікування міоми та ендометріозу. Подальші дослідження даної групи препаратів можуть також включати такі показання, як замісна гормонотерапія, а також лікування гормонозалежних пухлин тощо.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнок із міомою матки та ожирінням із використанням селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спеціальне клінічне дослідження включало глибоке вивчення анамнестичних та клінічних даних, особливості результатів лабораторних та інструментальних показників, дані гістологічного дослідження. Показники менструальних виділень оцінювали з використанням Графічної шкали оцінки менструальної крововтрати (РВАС), вираженість больового синдрому – за Візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ). Особлива увага була спрямована на оцінювання факторів ризику розвитку міоми, особливості фенотипу та індекс маси тіла. У даному дослідженні 60 пацієнок із лейоміомою матки та ожирінням отримували у якості передопераційної підготовки гормонотерапію за двома лікувальними програмами. У першу досліджувану групу увійшли 30 пацієнок із лейоміомою матки та надмірною масою тіла і ожирінням, у лікувальну програму яким включили СМРП уліпристалу ацетат 5 мг курсом 12 тиж, антипроліферативна, проапоптотична та антифібринолітична дія якого відома та продемонстрована у низці клінічних досліджень. У другу досліджувану групу увійшли 30 жінок із гіперпластичними процесами матки та ожирінням, яким було призначено препарат агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (α -ГнРГ) – гозерелін у дозі 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 міс. Контрольну групу склали 20 пацієнок, передопераційна підготовка у яких відповідала загальноприйнятним стандартам клініко-лабораторного обстеження для такого виду оперативних втручань без попередньої гормонального лікування. Як відомо, для даної групи препаратів характерна побічна дія, яка виникає внаслідок гіпоестрогенії та проявляється приливами, сухістю піхви, транзиторними кровотечами із статевих шляхів, безсонням, дратівливістю, депресією, набряком грудних залоз, втомою, головним болем та скутістю у суглобах [3, 4, 6]. Для усунення та зменшення клінічних проявів побічних ефектів, пов'язаних із дією даних засобів, а також для корекції дисліпідемії, що супроводжує метаболічні розлади у цієї категорії жінок, та досягнення позитивного впливу на метаболічний та психоемоційний статус у комплекси гормональної терапії було додатково призначено препарат сухого екстракту трави якріців сланких, активним компонентом якого є стероїдні глікозиди (сапоніни) фурустанолового типу, добути з рослини *Tribulus terrestris* L. (якріця сланкого), що чинить м'який стимулювальний ефект на синтез гонадотропних та яєчникових гормонів, зокрема ФСГ та естрадіолу, без вагомого впливу на рівень андрогенів [7, 8]. Механізм дії даного препарату багатокомпонентний та багаторівневий. Він впливає на гормональний баланс організму, забезпечуючи непряму естрогенну дію, не порушуючи механізмів його регуляції. Слід відзначити позитивний вплив препарату на психоемоційний статус, стан вегетативної нервової системи, покращення загального самопочуття, зменшення втомлюваності, подразливості, м'яку корекцію дисліпідемії, збільшення фізичної та розумової працездатності, покращення пам'яті [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним із найбільш суттєвих факторів ризику гіперпластичних процесів репродуктивних органів є ожиріння та асоційовані з ним метаболічні розлади. Згідно з нашими даними, масо-зростовий коефіцієнт у жінок, які були включені у дослідження, склав $35,1 \pm 1,03$ кг/м проти даних у групі контролю – $25,6 \pm 0,4$ кг/м. Масо-зростовий коефіцієнт відповідав нормі ($18,5$ – $24,9$) тільки у 12 (20,0%) жінок із міомою і суттєво не відрізнявся в обох дослідних групах, тоді як у контрольній групі нормальний показник становив 85,0% ($p < 0,05$). Надмірна маса тіла спостерігалася у 38 (63,33%) обстежених жінок проти 10,00% у контролі ($p < 0,05$), причому ожиріння ІІа ступеня ($30,0$ – $34,9$) відзначено у 21 жінки (35,0%).

Основна скарга у всіх пацієнок була на циклічні та ациклічні кровотечі, що зумовлювали анемічний синдром та пов'язані з ним прояви слабкості, втомлюваності тощо, а також больовий синдром,

який у 60,0% випадків складав більше 5 балів за ВАШ. Збільшення матки до розмірів 5–6-тижневої вагітності відзначено у 35,0% жінок, до розмірів 8–9-тижневої вагітності – у 45,0% пацієнок.

За результатами проведеного дослідження обидві схеми передопераційного консервативного лікування сприяли вагомому зменшенню максимальних розмірів фіброматозних вузлів, причому на 12-у тижні лікування середнє зменшення розмірів міоматозних вузлів складало 23,6% у першій основній групі, та 12,6% – у другій основній групі. Паралельно зафіксовано зменшення розмірів матки, більш виражене у групі, де використано СМРП. Проте у 4 випадках у пацієнок даної групи відзначено збільшення розмірів матки та максимальних розмірів фіброматозних вузлів – у жінок з субсерозними вузлами та розмірами матки до 12 тиж вагітності. Як свідчать літературні дані, чим більшим є загальний розмір міоматозного вузла, тим менше число рецепторів прогестерону експресується у ньому, тому і менш вираженим є вплив даної групи препаратів [5].

Що стосується характеристики менструальних виділень, то слід відзначити наступне. У групі пацієнок, у якій використовували СМРП, аменорея настала швидше – через $8,2 \pm 1,5$ доби проти $28,2 \pm 1,2$ доби – у другій групі. Обидві досліджувані групи продемонстрували позитивну реакцію на лікування зі зменшенням кількості балів за шкалою РВАС – менше 75 балів у 83,33% випадках у першій групі проти 73,33% – у другій групі. Також констатовано зменшення больового синдрому у 81,66% пацієнок (менше 5 балів за ВАШ).

Зменшення маткової кровотечі супроводжувалося нормалізацією рівня гемоглобіну до 3 міс у 93,33% випадків при використанні СМРП проти 56,66% – при використанні α -ГнРГ. Середня товщина ендометрія (за даними УЗД) на 12-у тижні застосування лікувальних програм складала 17 мм у першій групі та 5,4 мм – у другій досліджуваній групі.

Що стосується побічних ефектів, то найбільш статистично вагомими були відмінності у відсотку вазомоторних проявів. Так, частка пацієнок, у яких відзначено помірні або виражені приливи, склала 6,6% у першій групі проти 36,6% – у групі, де лікувальна програма включала α -ГнРГ. Щодо інших побічних явищ, які б вимагали припинення лікування, статистичних відмінностей не було виявлено. Також у ході аналізу лікувального ефекту зафіксовано статистичне підвищення середнього рівня загального холестерину та поглиблення дисліпідемії (більш виражене в другій групі; $p < 0,05$).

Слід відзначити, що із 30 пацієнок, які отримували у якості передопераційної підготовки СМРП уліпристалу ацетат, у 32 було проведено органозберігальне оперативне втручання – консервативна міомектомія, а 8 жінок утрималися від оперативного лікування, і протягом року спостереження клінічна симптоматика міоми зумовила утримання від агресивних медичних втручань.

Отже, отримані результати дослідження продемонстрували, що використання СМРП уліпристалу ацетату є більш ефективним, ніж ін'єкції α -ГнРГ, не тільки у якості передопераційної підготовки, але і як монотерапія міоми матки, особливо у пацієнок з метаболічними розладами.

ВИСНОВКИ

Дане дослідження сприяло підвищенню показників репродуктивного здоров'я жінки. Застосування СМРП у жінок із нереалізованою репродуктивною функцією сприяє значному зменшенню розмірів матки, мінімізує необхідність та об'єм оперативного лікування, не поглиблює порушення ліпідного обміну та гемостазіологічних показників, створює умови для регресу симптомів, а також призупиняє розвиток захворювання.

Перспективи подальшого дослідження. Ураховуючи наведені вище факти, використання даної програми розкриває нові можливості для подальшого консервативного впливу на гіперпластичні процеси міометрія у жінок з метаболічними проявами у репродуктивний період.

Комплексное лечение миомы матки у женщин с метаболическими нарушениями в репродуктивный период

О.М. Макаrchук, Абдулрахман Абдулбасет Мослем

Миома матки представляет собой наиболее распространенную форму доброкачественных гормонозависимых пролиферативных процессов миометрия. Ее диагностируют у 20–40% женщин в репродуктивный период и у 60% – в перименопаузальный период. Этой нозологии посвящено немало научных работ и поисков, но она продолжает волновать умы исследователей в области медицины. Литературные работы последних лет представляют опыт использования препаратов, селективно модулирующих рецепторы прогестерона и угнетающих рост узлов миомы без влияния на клетки нормального миометрия.

Цель исследования: повышение эффективности лечения пациенток с миомой матки и ожирением с использованием селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП).

Материалы и методы. Специальное клиническое исследование включало изучение анамнестических и клинических данных, особенностей результатов лабораторных и инструментальных показателей, данных гистологического исследования. В исследовании 60 пациенток с миомой матки и ожирением получали в качестве предоперационной подготовки гормонотерапию по двум лечебным программам. В первую группу вошли 30 пациенток с лейомиомой матки и ожирением, в лечебной программе которых использовали СМРП. Во вторую группу вошли 30 женщин с гиперпластическими процессами матки и ожирением, которым были назначены препараты – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ). Контрольную группу составили 20 пациенток, предоперационная подготовка у которых отвечала общепринятым стандартам клинико-лабораторного обследования для такого вида оперативных вмешательств. Для устранения и уменьшения клинических проявлений побочных эффектов, что сопровождают действие этих лечебных средств, а также с целью коррекции дислипидемии, возникающей при метаболических расстройствах у данной категории женщин, достижения положительного влияния на метаболический и психоэмоциональный статус в комплекс гормональной терапии было дополнительно назначено препарат сухого экстракта травы якорца стелющегося *Tribulus terrestris* L.

Результаты. По результатам проведенного исследования обе схемы предоперационного консервативного лечения содействовали значительному уменьшению максимальных размеров фиброматозных узлов. Уменьшение маточного кровотечения сопровождалось нормализацией уровня гемоглобина до 3 мес в 93,33% случаев при использовании СМРП против 56,66% – при использовании α -ГнРГ. Что касается побочных эффектов, то статистически достоверными были отличия частоты вазомоторной симптоматики. Так, доля пациенток, у которых наблюдались умеренные и выраженные приливы, составила 6,6% в первой группе против 36,6% – во второй группе, в которой в лечебную программу включено α -ГнРГ. Также анализ лечебного эффекта выявил статистическое повышение среднего уровня общего холестерина и углубление дислипидемии в группе с использованием α -ГнРГ.

Заключение. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что использование СМРП более эффективно, чем инъекции α -ГнРГ, не только в качестве предоперационной подготовки, но и как монотерапия миомы матки, особенно у женщин с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: миома матки, ожирение, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, побочные эффекты.

Integrated treatment of uterine fibroids in women of reproductive age with metabolic disorders

O. Makarchuk, Abdulrahman Abdulbaset Moslem

Uterine cancer is the most common form of benign proliferative processes hormone myometrium and occurs in 20–40% of women of reproductive age and 60% – perimenopausal age. This item as one of the most common diseases of the female reproductive system is dedicated to the many scientific papers and research, but it continues to attract the attention of researchers in the field of medicine. In the literature reports recent years, the experience of using drugs selectively modulating progesterone receptors and inhibiting the growth of units fibroids without affecting the cells of normal myometrium.

The objective: improving the treatment of patients with uterine cancer and obesity using selective modulators of progesterone receptors.

Patients and methods. Special clinical studies included a deep study of anamnestic and clinical data, especially the results of laboratory and instrumental performance, these histological examination. In our studied 60 patients with uterine leiomyoma and obesity treated as preoperative preparation of two hormone treatment programs. The first study group consisted of 30 patients with uterine leiomyoma and excessive body weight and obesity, the treatment program which included selective modulators of progesterone receptors. The second study group were 30 women with hyperplastic processes of cancer and obesity, which was scheduled drugs agonists of gonadotropin-releasing hormone. The control group consisted of 20 patients, preoperative preparation which meet generally accepted standards of clinical and laboratory testing for this type of surgery. To eliminate and reduce the clinical manifestations of side effects associated with the effect of the means data and to correct the dyslipidemia which accompanies metabolic disorders in this category are women, and a positive effect on metabolic and psycho-emotional status, in combination hormone therapy was additionally appointed drug dry extract creeping herb – *Tribulus terrestris* L.

Results. The results of our investigation both schemes preoperative conservative treatment helped reduce the maximum size weighty fibromatous nodes. Reduced uterine bleeding accompanied by normalization of hemoglobin levels in 3 months in 93.33% of cases the use of selective progesterone receptor modulators against 56.66% using GnRH-a. As for side effects, the most statistically significant difference was in the percentage of vasomotor symptoms. Thus, the proportion of patients who have moderate or marked expressed tides, was 6.6% – in the first group, compared with 36.6% – in the group, which included a medical program-GnRH. Also in the analysis of the therapeutic effect observed statistical average increase in total cholesterol and dyslipidemia deepening in the group using GnRH- α .

Conclusions. Thus, our results of research have shown that the use of SMRP ulipristal acetate are more effective than injections of GnRH-and not only as a preoperative preparation, but also as monotherapy uterine fibroids, especially in patients with metabolic disorders.

Key words: uterine fibroids, obesity, selective progesterone receptor modulators, agonists of gonadotropin-releasing hormone side effects.

Сведения об авторах

Макаrchук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Абдулрахман Абдулбасет Мослем – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский, Е.И. Сухоребра, И.Н. Шакало // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 123–129.
2. Garry R. Whyh hysterectomy? A detailed comprasion of laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy. Menorrhagia. / R. Garry, S. Shett, C. Sutton // Iss Medical Media Ltd. – 1999. – P. 239–252.
3. Потапов В.О. Прогнозування рецидивів лейомиоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування / В.О. Потапов, М.В. Медведєв, Ю.В. Донська, Н.К. Рубан//Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 44–48.
4. Сольский Я.П. Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении миомы матки / Я.П. Сольский, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Луценко // Здоровье женщины. – 2001. – № 1. – С. 40–45.
5. Donnez J. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T.F. Tatarchuk, P. Bouchard //N. Engl. J.Med. – 2012. – 366. – P. 409–420.
6. Sabry M. Innovative Oral Treatments of Uterine leiomyoma //Obstetrics Gynecology International. – 2012. – P. 1–10.
7. Косей Н.В. Фітотерапія в лікуванні дисгормональних доброякісних захворювань молочних залоз у жінок з лейомиомою матки / Н.В. Косей // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4 (38). – С. 171–173.
8. Vancov S.A. A propos of tribestan pharmacology / S.A. Vancov // J. Immunol. – 1996. – № 15. – P. 4027–4034.

Статья поступила в редакцию 05.08.2016