

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

¹Маркова Е.А., ¹Кузнецова Т.А., ¹Колядо О.В., ²Тимченко М.А., ¹Николаева М.Г.

¹ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Барнаул, e-mail: mail-markelena2010@yandex.ru;

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД»», Барнаул

Цель: изучить эффективность органосохраняющих методов лечения симптомной миомы матки у пациенток репродуктивного возраста. Проведено одноцентровое проспективное исследование 558 женщин с симптомной миомой матки в возрасте от 19 до 42 лет. По результатам лечения выделены две группы. В первую вошли 294 пациентки, средний возраст $28 \pm 3,4$ лет, с выполненными миомэктомиями. Вторую группу составили 264 женщины, средний возраст $31 \pm 2,1$ лет, которым была выполнена селективная эмболизация маточных артерий (ЭМА). В 12 наблюдениях пациенткам первой группы проведена предоперационная медикаментозная терапия улипристал ацетатом (УПА) по 5 мг в день в течение 12 недель. В 6 случаях проведено комбинированное лечение с использованием медикаментозного, рентгенхирургического и хирургических методик. Лучшая клиническая эффективность в отношении меноррагии выявлена у пациенток после проведения ЭМА (79,8% против 65,0%, $p=0,009$), в то время как частота рецидива (рост узлов) значимо чаще диагностирована после выполнения миомэктомии (25,9% против 14% в группе после ЭМА, $p=0,0016$). Преодоление бесплодия по числу наступивших беременностей в течение двух лет после протокола лечения сопоставимо в группах исследования: 28,0% (первая группа) против 24,8% (после ЭМА) ($p=0,77$). Использование современных органосохраняющих методов лечения, таких как ЭМА и эндоскопическая миомэктомия в сочетании с современной селективной гормонотерапией, позволяет сохранить репродуктивную функцию у пациенток молодого возраста. Пациенткам с крупными размерами миоматозных узлов показано комбинированное лечение согласно индивидуальному плану.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, миомэктомия, ЭМА.

THE POSSIBILITIES OF MODERN TREATMENT OF PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS IN REPRODUCTIVE AGE

¹Markova E.A., ¹Kuznetsova T.A., ¹Colado O.V., ²Timchenko M.A., ¹Nikolaeva M.G.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: mail-markelena2010@yandex.ru;

²NGHCI (Non-Governmental Healthcare Institution) Departmental Hospital at the Station of Barnaul JSC «Russian Railways»

Objective: To study benefit of the organ-preserving methods of treatment of symptomatic uterine fibroids in patients of reproductive age. A single-center prospective study of 558 women aged 19 to 42 years with symptomatic uterine fibroids was conducted. Two groups were identified according to the results of treatment. The first group included 294 patients, mean age 28 ± 3.4 years, with myomectomies. The second group consisted of 264 women, mean age 31 ± 2.1 years, who underwent selective uterine artery embolization (UAE). In 12 cases, patients of the first group underwent preoperative drug therapy with ulipristal acetate (UPA), 5 mg daily for 12 weeks. In 6 cases, combined treatment using drug, x-ray surgical and surgical techniques was performed. The best clinical efficacy against menorrhagia was found in patients after UAE (79.8% vs. 65.0%, $p=0.009$), while the recurrence rate (node growth) was significantly more often diagnosed after myomectomy (25.9% vs. 14% in the group after UAE, $p=0.0016$). Infertility reduction by the number of pregnancies within two years after the treatment protocol is comparable in the study groups: 28.0% (first group) vs. 24.8% (after UAE) ($p=0.77$). Use of modern organ-preserving treatment methods, such as UAE and endoscopic myomectomy in combination with modern selective hormone therapy, allow to preserve reproductive function in young patients. Combined treatment is prescribed for patients with large myomatous nodes according to an individual plan.

Keywords: Uterine fibroids, infertility, myomectomy, UAE.

Актуальность. Миома матки остается самой частой доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы и встречается, по данным различных исследователей, у

25–77% в популяции женщин репродуктивного возраста [1–3]. При этом следует учесть данные существенного «омоложения» миомы за последние 40 лет (рост с 2 до 12,5%) [4].

Согласно рекомендациям экспертов [5] тактика ведения пациенток определяется размерами миоматозных узлов, их расположением, количеством, клинической симптоматикой. Единственным методом излечения миомы матки является тотальная гистерэктомия. В случае нереализованной репродуктивной функции предпочтение, несомненно, должно отдаваться органосохраняющим методикам (медикаментозная терапия, консервативная миомэктомия, селективная эмболизация маточных артерий), а также сочетанию различных вариантов лечения [6, 7]. Алгоритм медикаментозной терапии и метод хирургического лечения должны быть строго персонифицированы.

Медикаментозная терапия носит, как правило, временный характер, направлена на уменьшение клинических симптомов и больше оправдана с целью предоперационной подготовки. Заслуживает внимания селективный модулятор рецепторов прогестерона – улипристал ацетата (УПА), рекомендованный для таргетной терапии патологических процессов, развивающихся в прогестерончувствительных тканях [5]. Назначение УПА в предоперационный период ассоциировано с уменьшением явлений меноррагии и размеров миоматозных узлов [8].

Консервативная миомэктомия – традиционный метод органосохраняющего хирургического лечения симптомной миомы матки. Несмотря на высокую эффективность технологии, одним из основных недостатков метода является высокая частота рецидивов роста миоматозных узлов (до 20–30%) и клинической симптоматики (до 40%) [9], что имеет принципиальное значение у женщин молодого репродуктивного возраста.

Одним из вариантов выбора терапии миомы матки является рентгенхирургический метод – эмболизация маточных артерий (ЭМА) [10]. Данная технология может рассматриваться как самостоятельный метод лечения и как этап подготовки к консервативной миомэктомии (в случае больших размеров или при атипичном расположении миоматозных узлов) [5]. Противоречивые данные о восстановлении фертильности после ЭМА [11, 12] препятствуют широкому внедрению метода в алгоритм предгравидарной подготовки пациенток с симптомной миомой матки.

Таким образом, широкий арсенал методов ведения пациенток с симптомной миомой матки, различное влияние терапии на фертильность и отсутствие рекомендаций по применению сочетанных вариантов лечения и определили цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить эффективность органосохраняющих методов лечения симптомной миомы матки у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование 558 женщин (возраст от 19 до 42 лет) с симптомной миомой матки, которые обратились за специализированной медицинской помощью в НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД» за период 2013–2017 гг. После проведения стандартного обследования, в зависимости от локализации миоматозных узлов, размеров и их количества, был определен персонифицированный протокол лечения. Согласно выработанной и проведенной тактике для анализа результатов лечения все пациентки были разделены на две группы. В первую вошли 294 больные (средний возраст $28 \pm 3,4$ лет) с выполненными миомэктомиями, как лапароскопическим (82,3% от 294), так и лапаротомным (17,7% от 294) доступом. Вторую группу составили 264 пациентки (средний возраст $31 \pm 2,1$ лет), которым была выполнена селективная ЭМА. Необходимо отметить, что 12 пациенткам 1-й группы с большими размерами миоматозного узла (более 6 см в диаметре) и меноррагией согласно положениям клинического протокола была проведена предоперационная медикаментозная терапия улипристал ацетатом (УПА) по 5 мг в день в течение 12 недель [5]. В 6 случаях, при больших размерах и множественном характере миомы матки, проведено комбинированное лечение в несколько этапов, с использованием медикаментозного, рентгенхирургического и хирургического методов. После лечения все пациентки находились под наблюдением в течение 2–3 лет.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверку вариационных рядов на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилкоксона (Shapiro–Wilk’s W-test). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (95%CI). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 1. Анализ показал, что пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту и основным клиническим проявлениям, включая число женщин с нарушением репродуктивной функции (НРФ). При этом продолжительность бесплодия была также сопоставима у обследованных обеих групп и составляла от 1,7 до 10,5 лет.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп исследования перед включением в протокол
лечения

Клинический симптом	1-я группа, n=294		2-я группа, n=264		p
	абс	%	абс	%	
Возраст на момент включения	28±3,4		31±2,1		0,65
Возраст менархе	11,2±0,9		10,9±1,1		0,83
Обильные менструальные кровотечения (ОМК)	223	75,9%	183	69,3%	0,08
Болевой синдром	87	29,6%	65	24,6%	0,19
Нарушение репродуктивной функции	125	42,5%	121	45,8%	0,43
в том числе: первичное	32	25,6%	32	26,4%	0,88
вторичное	93	74,4%	89	73,6%	0,88

Обильные менструальные кровотечения являлись доминирующим клиническим симптомом в обеих группах исследования ($p=0,08$) и у каждой четвертой сочетались с болевым синдромом: 27,4% (61 из 223) в 1-й группе и 26,8% (49 из 183) во 2-й группе ($p=0,89$). Также необходимо отметить, что суммарный объем миоматозных узлов перед включением в протокол лечения определен значимо больше у пациенток 2-й группы относительно больных, включенных в 1-ю группу ($267,8+132$ мм³ против $174,5+92,3$ мм³, $p < 0,003$).

По окончании протокола лечения определено, что ЭМА иллюстрирует лучшую клиническую эффективность как по числу рецидивов роста миоматозных узлов ($p = 0,0016$), так и по факту нормализации менструальной функции ($p = 0,0009$) (табл. 2). Немаловажно отметить, что рецидивы роста миоматозных узлов в 1-й группе зарегистрированы у пациенток с их большим количеством (более 8), а во 2-й группе – при больших размерах узлов или их атипической локализации.

Таблица 2

Клиническая эффективность лечения миомы матки в зависимости от метода лечения

Клинический эффект	1-я группа, n=294		2-я группа, n=264		Статистические показатели		
	абс	%	абс	%	RR	95% CI	p
Отсутствие меноррагии	145	65,0%	146	79,8%	0,8	0,7–0,9	0,0009
Рецидив (рост узлов)	76	25,9%	39	14,8%	0,57	0,4–0,8	0,0016
Наступление беременности	35	28,0%	30	24,8%	1,2	0,7–2,1	0,77

Количество родов	29	82,9%	24	80,0%	1,2	0,3–4,2	0,75
------------------	----	-------	----	-------	-----	---------	------

При более детальном рассмотрении исходов терапии в случае предоперационного назначения улипристал ацетата (n=12) пациенткам 1-й группы установлено, что объем миоматозных узлов уменьшился на 40%, что позволило выполнить органосохраняющую миомэктомию в технически более комфортных условиях.

Одним из основных показателей эффективности адекватно проведенного лечения миомы матки является реализация репродуктивной функции. В представленном исследовании число запланированных беременностей и количество родов после протокола лечения в группах было сопоставимо. Преждевременные роды диагностированы у 86,2% (25 из 29) пациенток 1-й и у 87,5% (21 из 24) женщин 2-й группы [RR =1,05; 95% CI 0,5–2,1; p = 0,89]. Вес новорожденных детей в группах сравнения также не имел статистически значимых различий: 3321±224 грамма в 1-й и 3209±318 граммов во 2-й группе (p = 0,68).

Для демонстрации решения сложного комбинированного подхода к лечению миомы матки больших размеров у молодой пациентки представляем клинический случай.

Пациентка Г., 25 лет, за год до обращения (2014 г.) в НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД» диагностирована множественная миома матки 12–13 недель. За 2 года до постановки диагноза отмечала обильные менструации, сопровождающиеся снижением гемоглобина до 72 г/литр. Периодически беспокоили ноющие боли внизу живота. Учитывая возраст пациентки, а также ближайшие репродуктивные планы, врачом территориальной женской консультации пациентке было рекомендовано планирование беременности с последующим хирургическим лечением миомы после родов. В план предгравидарной подготовки включено применение фолиевой кислоты и гемостимулирующих препаратов. В течение года беременность не наступила. На фоне усиления геморрагического синдрома (снижение гемоглобина до 65 г/литр) больная наблюдала увеличение размеров живота, самостоятельно пальпаторно определяла плотное образование брюшной полости, достигающее до уровня пупка. На момент обращения в НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД» (2015 г.) размеры матки соответствовали 22–24 неделям беременности. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза по всем стенкам матки, от серозного покрова практически доходя до полости тела матки (визуализировался фрагментарно узкий неизменный миометрий по передней стенке и левому ребру до 2–3 мм, «свободный» от миоматозных узлов), сканировались множественные миоматозные узлы различной локализации, сливающиеся в единые конгломераты, занимающие всю толщу стенок матки, выходя за ее пределы, значительно деформирующие полость матки. Отмечалась усиленная васкуляризация узлов по периферии, без доказательных на момент осмотра зон неоваскуляризации в их

центральных отделах. Учитывая возраст пациентки, множественный характер миомы матки, желание женщины сохранить репродуктивную функцию, в качестве лечебной технологии ей была предложена и выполнена селективная ЭМА с обеих сторон. Послеоперационный период протекал без осложнений, на фоне умеренно выраженного болевого и интоксикационного синдрома. При ультразвуковом контроле на 7–8-е сутки после ЭМА отмечено, что большинство узлов аваскулярные, однако сохранялся периферический кровоток в некоторых узлах. Клинически через месяц после ЭМА наблюдалось восстановление менструальной функции, сохранялся регулярный менструальный цикл, отмечались купирование геморрагического синдрома, восстановление уровня гемоглобина (до 118 г/литр). При ультразвуковом исследовании органов малого таза через 6 месяцев после ЭМА отмечено уменьшение размеров матки до 16–17 недель. Для продолжения лечения был проведен курс гормонотерапии УПА 5 мг в сутки в течение 3 месяцев с регрессом миомы 14–15 недель. Учитывая сохраненный кровоток в некоторых узлах, повторно проведена селективная ЭМА с обеих сторон, после которой все узлы при ЦДК аваскулярные, сохраняются единичные периферические венозные сосуды. В последующие 6 месяцев постэмболизационного периода наблюдались уменьшение размеров матки до 12–13 недель и миграция некоторых узлов с формированием субсерозных миом, в связи с чем была проведена в условиях лапароскопии консервативная миомэктомия 6 узлов 0 типа. Пациентке рекомендована барьерная контрацепция на 6 месяцев. После лечения отмечались стабильный двухфазный менструальный цикл, умеренные менструации, размеры матки соответствовали 10–11 неделям беременности.

После отмены барьерной контрацепции через 2 месяца (2017 г.) наступила самостоятельная беременность монохориальной моноамниотической двойней. Беременность протекала благоприятно до 32 недель. Рецидива роста миоматозных узлов в период гестации не зарегистрировано. С 32 недель беременности зафиксированы повышение артериального давления, протеинурия. Медикаментозное лечение преэклампсии без клинического эффекта, в связи с чем на сроке 34 недель пациентка родоразрешена абдоминальным путем по поводу тяжелой преэклампсии живыми плодами (1880 и 2050 граммов). Дети переведены на второй этап выхаживания и в последующем выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Эмболизация маточных артерий с целью лечения миомы матки проводится с 1995 г. До настоящего времени клиническая эффективность данного метода вызывает много разногласий. Ряд исследователей утверждают, что недостатком ЭМА является высокая частота последующих повторных хирургических консервативных миомэктомий [12].

В представленном исследовании после процедуры селективной ЭМА рецидив в виде роста миоматозных узлов, требующих повторного вмешательства, определен в 14,8% случаев, что согласуется с данными мета-анализа 2014 года, по данным которого частота повторного вмешательства в течение 3 лет после ЭМА составила 14,4% (95%CL 9,8–19,6%), после миомэктомии 12,2% (95% CL5,2–21,2%) [13]. Кроме того, по мнению D. Schnapauff и соавторов (2018), процедура ЭМА показана как элемент предоперационной подготовки в случае лечения больших и атипически расположенных миоматозных узлов. Предоперационная эмболизация позволяет значительно снизить риск интраоперационной кровопотери или гистерэктомии [14]. В представленном нами клиническом наблюдении именно сочетание селективной ЭМА с последующей консервативной миомэктомией позволило избежать гистерэктомии.

Вопрос реализации репродуктивной функции у больных с миомой матки после ЭМА также остается дискуссионным. Отдельные авторы утверждают, что с точки зрения восстановления фертильности миомэктомия более эффективна, чем ЭМА [15].

Наш опыт показывает, что этот перспективный рентгенхирургический метод имеет ряд несомненных преимуществ: минимальная инвазивность, эффективность и сохранение матки. По результатам представленного исследования фертильность восстановлена у 24,8% женщин после проведения ЭМА, что сопоставимо с результатами отечественных и зарубежных исследователей [10, 16].

Заключение

Полученные за 5 лет данные лечения матки демонстрируют, что персонализированный подход к выбору протокола ведения с использованием современных малоинвазивных методов, таких как ЭМА, эндоскопическая миомэктомия в сочетании с современной селективной гормонотерапией, высокоэффективны и позволяют сохранить репродуктивную функцию женщины даже при миоме матки крупных размеров.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Состояние репродуктивной системы больных доброкачественными опухолями внутренних половых органов и принципы ее восстановления после реконструктивно-пластических операций: дис. ... докт мед. наук. Москва, 1985. 397 с.
2. Руководство по диагностике и лечению лейомиом матки / Под ред. Е.М. Вихляева М.: МЕД-прессинформ, 2004. 400 с.
3. Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C., et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultra-sound evidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol.188(1). P.100-

4. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal actat versus placebo for fibroid tritment befor surgery. N.Engl. J. Med. 2012. Vol. 366(5). P.409-420.
5. Миома матки: диагностика лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Адамян Л.В. [и др.] / Письмо МЗ РФ 15-4/10/2-5805 от 02.10.2015. 50с.
6. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К., Поленов Н.И., Байлюк Е.Н., Кахиани М.И., Русина Е.И. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Том XI. №4. С.23-33.
7. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки // Statuspraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. №2(31). С.41-50.
8. Donnez J., Tatarch t.F., Bouchard P. et al. Ulipristal actat versus placebo for fibroid tritment befor surgery. N.Engl. J. Med. 2012. Vol.366(5). P.409-420.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Миома матки. Национальное руководство «Гинекология». М., 2013. 487с.
10. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Кнышева И.Г., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М., Алиева А.А., Джобава Э.М., Гришин И.И. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии // Российский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 42–47.
11. Lanciego C., Diaz-Plaza I., Ciampi J.J., Cuena-Boy R., Rodríguez-Martín N., Maldonado M.D. et al. Utero-ovarian anastomoses and their influence on uterine fibroid embolization. J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. V.23(5). P. 595-601.
12. Davis M.R., Soliman A.M., Castelli-Haley J., Snabes M.C., Surrey E.S. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. J. Womens Health (Larchmt). 7 Aug. 2018. DOI: 10.1089/jwh.2017.6752.
13. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018. Apr. V.109(4). P.698-707. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.033.
14. Schnapauff D., Russ M., Kroncke T, David M. Analysis of presurgical uterine artery embolization (PUAE) for very large uterus myomatosis; patient's desire to preserve the uterus; case series and literature review. Rofo. 2018 Jul. V.190(7):. P. 616-622. DOI: 10.1055/s-0044-101555.
15. Hirst A., Dutton S., Wu O., Briggs A., Edwards C., Waldenmaier L., Maresh M., Nicholson A., McPherson K. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and

cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess.* 2008. Mar. V.12(5). P. 1-248.

16. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Dec 26. V. (12). P. CD005073. DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub4.