

А. М. Громова, Л. А. Нестеренко, К. В. Тарасенко, В. Б. Мартиненко  
ВДНЗ України „Українська медична стоматологічна академія“ м. Полтава

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

У статті представлені дані про проведення консервативної міомектомії у 19 жінок репродуктивного віку на тлі комбінованого лікування найбільш ефективними групами препаратів: агоністи гонадотропін-релізинг гормона та селективними модуляторами прогестеронових рецепторів. Аналізуючи отримані дані, нами була визначена велика ефективність застосування жінками з міомою матки селективних модуляторів прогестеронових рецепторів в порівнянні з агоністами гонадотропін-релізинг гормону. Застосування селективних модуляторів прогестеронових рецепторів, сприяє зниженню симптомів гіпоестрогенії, зменшенню обсягу матки, сприяє настанню вагітності. Відзначено поліпшення якості життя через 3 місяці після оперативного лікування.

**Ключові слова:** фіброміома, консервативна міомектомія, агоністи гонадотропін-релізинг гормону, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, оцінка якості життя.

*Робота є фрагментом НДР «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», державний реєстраційний № 0112U002900.*

Міома матки залишається однією із актуальних проблем гінекології і зустрічається у 30-35% жінок репродуктивного віку, а в віці 45 років її частота досягає 40%. Дана патологія досить часто проявляється аномальними матковими кровотечами і залишається однією з причин гістеректомій [1, 3].

Однак для багатьох жінок репродуктивного віку, які прагнуть уникнути операції, зберігається необхідність проведення ефективного консервативного лікування. До недавнього часу можливості медикаментозного лікування були обмежені ад'ювантним підходом – застосуванням агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (а-ГнРГ) [4, 5, 7, 11].

Безумовно, міома матки – гормонально-залежне захворювання, в розвитку якого прогестерон грає провідну роль. Так, в екстрацелюлярному матриксі міоми матки, він забезпечує її зростання. У жінок з міомами матки підвищена експресія активіна А – фактора росту з сімейства TGF-бета, активується синтез фібронектину і в той же час відмічається підвищення продукції металопротеїназ 2, 10, 12 і зниження їх тканинних інгібіторів 1, 2, 3 [5, 6, 9].

Поява в 2012 році в країнах Євросоюзу, нового препарату з групи селективні модулятори прогестеронових рецепторів (СМПР) дозволило проведення ефективного медикаментозного лікування в групі жінок фертильного віку зі збереженням репродуктивної функції. Було показано, що застосування СМПР сприяє зменшенню обсягу міоми матки не тільки внаслідок індукції апоптозу, але і за рахунок зниження проліферативної і мітотичної активності [4, 10]. Це призводить до редукції судинного русла, ремоделювання і зменшення обсягу екстрацелюлярного матриксу міоми, пояснює швидке, виражене і пролонговане зменшення обсягу міоми матки [2, 5, 6].

Значний і стійкий регрес міоматозних вузлів дозволяє відмовитися від хірургічного втручання у частини пацієнток або провести консервативну міомектомію зі збереженням репродуктивної функції. Крім того, лікування селективними модуляторами прогестеронових рецепторів зменшує біль, пов'язану з міомою матки, та покращує якість життя жінки [2, 8].

**Метою** роботи було визначення ефективності застосування у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки селективних модуляторів прогестеронових рецепторів у порівнянні з агоністами гонадотропін-релізинг гормону.

**Матеріал та методи дослідження.** Клінічне дослідження проводилося у 19 невагітних жінок репродуктивного віку (25-40 років) з наявністю міоми матки великих розмірів (діаметр домінантного міоматозного вузла становив від 5 до 12 см). У обстежених жінок не було знайдено відмінностей, які стосувалися б соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 10 років. Відзначалися скарги на наявність тазових болей, стомлюваність, слабкість, диспареунію, часте сечовипускання. У даних жінок зустрічались різноманітні порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, у 16 (84,2%) жінок діагностована безплідність.

В залежності від методу лікування всі пацієнтки були розподілені на дві групи: першу групу склали 8 жінок, які отримували терапію селективними модуляторами прогестеронових

рецепторів; другу групу – 11 пацієнок, яким призначали курс терапії агоністами гонадотропін-релізинг гормону. На першому етапі, перед проведенням оперативного втручання, лікування призначали впродовж 3 місяців. На другому етапі хворим проводили консервативну міомектомію з подальшим продовженням терапії протягом 3 місяців.

Поряд з оцінкою даних анамнезу, скарг, клінічних показників, перебігу досліджуваної патології жінкам проводилося ультразвукове дослідження на 5 та 7-й день менструального циклу. Проводилась оцінка розмірів, локалізації, обсягу фіброматозних вузлів і загального обсягу матки з оцінкою індексу резистентності в судинах міоматозних вузлів на апараті Ultima PA EXPERT. Оцінка якості життя проводилась до та після консервативного та оперативного лікування за допомогою опитувальника UFS-QOL. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми „STATISTICA 6.0“ (StatSoftInc, США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розміри матки у обстежених пацієнок до операції склали в групі I –  $326,4 \pm 158,2$  см<sup>3</sup>, в групі II –  $337,6 \pm 169,5$  см<sup>3</sup> ( $p \geq 0,05$ ). Обсяг матки в досліджуваних групах був збільшений за рахунок наявності різних за характером і локалізацією лейоміоматозних вузлів. У 6 (31,6%) обстежених жінок відзначалося субсерозне розташування вузлів, у 3 (15,8%) – інтрамуральне і у 10 (52,6%) – змішане. При дослідженні індексу резистентності, під час проведення доплерографії міоматозних вузлів в I та II групах не було виявлено статистично значущих відмінностей, ( $0,64 \pm 0,12$  та  $0,65 \pm 0,11$ , відповідно;  $p \geq 0,05$ ).

При підвищенні тону судин та їх жорсткості збільшується індекс резистентності, що свідчить про зниження кровопостачання органу. При зниженні тону судинної стінки периферичний судинний опір зменшується, у результаті чого кровопостачання матки покращується [1, 5].

Передопераційна терапія в обох групах дозволила зменшити розміри матки в середньому на 38,4%. Кількість вилучених вузлів була від 1 (субсерозного, в діаметрі 7 см) до 28 (змішане розташування, субсерозно-інтрамуральні, розмірами від 1,5 до 12 см). Операції проводили з урахуванням мінімальної травматизації тканин, ретельного гемостазу, пошарового ушивання рани матки вікріловими швами.

Проведення консервативної міомектомії після застосування терапії СМПР сприяло кращому виділенню фіброматозних вузлів та зменшенню крововтрати у порівнянні з II групою пацієнок, яким призначали курс терапії агоністами Гн-РГ. Оперативне втручання у даної групи жінок супроводжувалось утрудненою енуклеацією вузлів за рахунок морфологічних змін їх капсули. За даними гістологічного дослідження операційного матеріалу відзначалася гіперплазія гладком'язових структур, набряково-дистрофічні зміни тканин і проліферація стінок судин.

В післяопераційному періоді антибактеріальна терапія застосовувалася з урахуванням чутливості до мікрофлори. В післяопераційному періоді пацієнтки досліджуваних груп продовжували прийом СМПР і агоністів Гн-РГ гормону продовж трьох місяців. Після проведення консервативної міомектомії і на тлі запропонованої терапії обсяг матки в обох підгрупах однаково прогресивно знижувався і до кінця третього місяця зменшився на 70-75% від вихідних значень.

При проведенні контрольного ультразвукового дослідження через три місяці після закінчення гормонального лікування було виявлено, що значення обсягу матки в I групі залишалось незмінним, а в II групі відмічалось збільшення даного показника майже в 2 рази.

При застосуванні СМПР у жінок I групи відмічали меншу вираженість побічних ефектів, які зумовлені гіпоестрогенією (на відміну від агоністів Гн-РГ) – не було тяжкої вазомоторної симптоматики (гарячих приливів).

Інтегральний показник «загальна якість життя» був істотно знижений в I та II групах до початку лікування ( $58,2 \pm 26,7$  та  $55,9 \pm 29,8$ , відповідно); після проведеного лікування відмічалось поліпшення даного показника ( $68,5 \pm 19,3$  та  $65,8 \pm 27,5$ , відповідно); а через 3 місяці після операції спостерігалось значне покращення «загальної якості життя» (I -  $89,1 \pm 16,8$ , II -  $77,3 \pm 18,3$ , відповідно).

У 11 (57,9%) жінок обох груп вагітність наступила протягом перших двох років, в подальшому виникнення вагітності спостерігалось у 5 (26,3%) жінок. Перебіг вагітності в 56,3% випадків ускладнився загрозою переривання. В одному випадку стався викидень. Кесаревим розтином родорозрішені 73,3% вагітних.

Аналізуючи отримані дані, нами була визначена більша ефективність застосування жінками з міомою матки селективних модуляторів прогестеронових рецепторів у порівнянні з агоністами гонадотропін-релізинг гормону.

### Висновки

1. Аналіз результатів роботи показав доцільність застосування в передопераційному та післяопераційному періодах селективних модуляторів прогестеронових рецепторів протягом 3 місяців.
2. Призначення селективних модуляторів прогестеронових рецепторів поліпшує показники якості життя.
3. При застосуванні селективних модуляторів прогестеронових рецепторів знижуються прояви симптомів гіпоестрогенії та зростання обсягу матки.

*Перспективи подальших досліджень.* Проведені дослідження вказують на необхідність подальшого пошуку нових ефективних можливостей лікування, у жінок з доброякісними пухлинами матки, спрямованих на збереження репродуктивної функції.

### Список літератури

1. Gromova A. M. Differentsirovannyye podhody k lecheniyu dobrokachestvennykh opuholey matki / A. M. Gromova, L. A. Nesterenko, S. V. Baydo [i dr.] // Visnik problem biologiyi i meditsini. – 2011. – Vipusk 1. – S.76 – 78.
2. Kachestvo zhizni posle konservativnoy miomektomii. Rol agonistov GnRg // Zdorove zhenshchiny. – 2007. – No.3. – S. 84 –86.
3. Karimov Z. D. Konservativnaya miomektomiya v probleme vosstanovleniya fertilnosti u molodykh zhenshchin / Z. D. Karimov, B. S. Abdikulov, G. I. Niyazmatova [i dr.] // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. – 2011. – Tom 60, No. 4. – S. 41-47.
4. Lutsenko N. S. Vybir taktyky likuvannya leiomiomy matky v zalezhnosti vid typu yii anhiioarkhitektoniky / N.S. Lutsenko, H.I. Reznichenko, I.O. Yevtereva [ta in.] // Metodychni rekomendatsii (80.15/52.16) MOZ Ukrainy Ukrainskyi tsentr naukovoi medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty – Kyiv – 2016. –32 s.
5. Potapov V. A. Suchasni aspekty diahnozyky ta likuvannya leiomiomy matky / V.A. Potapov, D. Yu. Stepanova // Medychni perspektyvy. – 2011. – T. 16, No. 4. – S. 10-15.
6. Tihomirov A. L. Sovremennyye printsipyi terapevticheskogo lecheniya miomyi matki / A. L. Tihomirov // "Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya" –2015. – No.1 (5). – С. 53 – 56.
7. Chayka K. V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti primeneniya blokatorov progesteronovykh retseptorov i agonistov gonadotropin-relizing gormona v terapii leyomiomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta / K. V. Chayka, R. V. Zhiharskiy // Zbirnik naukovih prats Asotsiatsiyi akusheriv-ginekologiv Ukrayini. – K.:Intermed, - 2012. – S.396–400.
8. Harding G. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS – QOL) / G. Harding, K.S., Coyne, C.L. Thompson [et al.] // Health Quall Life Outcomes. – 2008. – T. 6, –99 c.
9. Ichigo S. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist / S. Ichigo, H. Takagi, K. Matsunami [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284, № 3. – P. 667-670.
10. Islam M. S. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options / M.S. Islam, O. Protic, S.R. Giannubilo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. –Vol. 98, No. 3. – P. 921-934
11. Mladenovi-Mihailovi A. Immunocytochemical characteristics of submucosal uterine myomas / A. Mladenovi-Mihailovi, Z. Mladenovi-Bogdanovi, P. Mitrovi [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2010. – Vol. 67, No. 12. – P. 977-982.

### Реферати

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Громова А. М., Нестеренко Л. А., Тарасенко К. В., Мартыненко В. Б.

В статье представлены данные о проведении консервативной миомэктомии у 19 женщин репродуктивного возраста на фоне комбинированного лечения наиболее эффективными группами препаратов: агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и селективными модуляторами прогестероновых рецепторов. Анализируя полученные данные, нами была определена большая эффективность применения женщинами с миомой матки селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в сравнении с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, способствует снижению симптомов гипоестрогении, уменьшению объема матки, способствует наступлению беременности. Отмечено улучшение качества жизни через 3 месяца после оперативного лечения.

**Ключевые слова:** фибромиома, консервативная миомэктомия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, оценка качества жизни.

Статья надійшла 18.02.2017 р.

#### CLINICAL EFFICACY OF USING SELECTIVE MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS IN THE TREATMENT OF BENIGN TUMORS OF THE UTERUS IN WOMEN OF FERTILE AGE

Gromova A.M., Nesterenko L.A., Tarasenko K.V., Martynenko V.B.

The article presents data on the conduct of a conservative myomectomy in 19 women of reproductive age against a background of combined treatment. The most effective groups of drugs are gonadotropin-releasing hormone agonists and selective modulators of progesterone receptors. Analyzing the obtained data, we determined the high efficiency of the use of selective modulators of progesterone receptors in women with uterine myoma in comparison with gonadotropin-releasing hormone agonists. The use of selective modulators of progesterone receptors, contributes to reducing hypoestrogenic symptoms, reducing the volume of the uterus, contributes to the onset of pregnancy. Improvement of quality of life was noted 3 months after surgical treatment.

**Key words:** fibromyoma, conservative myomectomy, gonadotropin-releasing hormone agonists, selective modulators of progesterone receptors, quality of life assessment, resistance index.

Рецензент Ліхачов В.К.