

**Isanbaeva L.M.**

*Doctor of Philosophy. Ph.D. Docent.*

*Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.*

*Department of Obstetrics Gynecology and Perinatal Medicine.*

## **THE RESULTS OF THE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS PROTOCOLS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, DEPENDING ON THE CLINICAL COURSE OF UTERINE FIBROIDS.**

**Исанбаева Л.М.**

*кандидат медицинских наук,*

*доцент кафедры акушерства гинекологии и Перинатальной медицины*

*Ташкентского института усовершенствования врачей.*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ.**

**Summary.** Today, uterine fibroids are increasingly common in young women, with most of them still failing to implement their reproductive plans. The issue of treating such women is very relevant. The need for a differentiated approach to the choice of preoperative treatment method, taking into account the nature of the growth of myomatous nodes, the reasons for the ineffectiveness of previous treatment protocols, the state of the endometrium and the functional state of the ovaries is urgent. Taking into account the above, the main purpose of our study was a comparative study of the effectiveness of modern technologies of preoperative preparation of patients with uterine fibroids and infertility.

**Аннотация.** На сегодняшний день миома матки все чаще встречается у молодых женщин, причем большинство из них еще не успевают реализовать своих репродуктивных планов. Вопросы лечения таких женщин весьма актуальны. Необходимость дифференцированного подхода к выбору метода предоперационного лечения с учетом характера роста миоматозных узлов, причин неэффективности предыдущих протоколов лечения, состояния эндометрия и функционального состояния яичников является актуальной. Учитывая вышеизложенное основной целью нашего исследования явилось сравнительное изучение эффективности современных технологий предоперационной подготовки больных с миомой матки и бесплодием.

**Key words:** *uterine fibroids, reproductive age, pre-operative treatment, conservative myomectomy, agonists gonadotropin relizing hormone, selective progesterone receptor modulators.*

**Ключевые слова:** *миома матки, репродуктивный возраст, предоперационное лечение, консервативная миомэктомия, агонисты гонадотропин рилизинг гормонов, селективные модуляторы рецепторов прогестерона.*

Частота миомы матки (ММ) на сегодняшний день неуклонно растет, наблюдается тенденция к омоложению больных с ММ. Пик заболеваемости приходится на 35-45 лет [1,2,3,4]. Результаты наших исследований ретроспективного анализа 3244 историй болезни, обратившихся женщин на стационарное лечение в клиники г.Ташкента за период 2001-2004 гг. и проспективных наблюдений за 473 женщин носительниц миомы матки свидетельствовали, что более половины из них составляют женщины репродуктивного возраста и в 50% из них еще не успели реализовать свою детородную функцию. В связи с этим, особую актуальность приобретает разработка и внедрение консервативных методов лечения миомы матки у данных пациенток. В последние годы широкое распространение получают органосберегающие методы хирургического лечения миомы матки [5,6,7,8,9,10]. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют стандарты дифференцированного подхода к выбору метода предоперационного

лечения с учетом характера роста миоматозных узлов, причин неэффективности предыдущих протоколов лечения, состояния эндометрия и функционального состояния яичников. Учитывая вышеизложенное нами была предпринята попытка изучения эффективности двух протоколов предоперационной подготовки у женщин страдающих миомой матки репродуктивного возраста. Под нашим наблюдением находились 83 женщины, репродуктивного возраста с миомой матки, страдающих бесплодием. Средний возраст пациенток составил  $33.4 \pm 4.8$  лет. Всем больным проводилось обследование, включающее наряду с клинико-лабораторными анализами, ультразвуковое сканирование и доплерографическое исследование кровотока в сосудах органа малого таза. Показатели кровотока в маточных сосудах оценивали в цветовом доплеровском режиме – вычисляли индекс резистентности сосудов (ИР), а также

максимальную скорость кровотока в них до и после лечения.

Длительность с момента обнаружения миомы матки у 42 (50,6%) составило до 3-х лет, у 30 (36,1%) от 3-х до 5 лет, и у 11 (13,3%) более 5 лет. Быстрый рост миомы матки был отмечен у 49 (59%). Размеры матки с миоматозными узлами соответствующими 13-14 и более недель беременности обнаружено у 22 (26,5%) пациенток, у 20 (24,1%) на 11-12 недель, у 18 (21,7%) – 9-10 недель и у 23 (27,7%) – 6 – 8 недель.

По данным УЗИ единичные миоматозные узлы были выявлены у 25 (30,1%); у 58 (69,9%) множественные (от двух до 6 узлов). Размеры миоматозных узлов колебались 30 мм до 145 мм. У 48 (57,8%) диаметр миоматозных узлов составил от 30 до 80 мм, у 18 (21,7%) – 40 -60 мм и у 17 (20,5%) диаметр узлов был более 80 мм. Средний объем матки составил 857,7+227,4 мм.

Функциональное состояние яичников у обследованных пациенток оценивалось на основании содержания стероидных гормонов, гонадотропинов, данных УЗИ и гистологического исследования соскоба эндометрия. Из общего числа пациенток с быстрорастущей миомой матки и бесплодием у 61 (73,5%) диагностирована ановуляция, у 18 (21,7%) недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла и у 4 (4,8%) двухфазный овуляторный цикл.

Результаты гистологического исследования соскоба эндометрия свидетельствовали, что у 27 (32,5%) была железистая гиперплазия; у 32 (38,6%) железисто-кистозная гиперплазия; у 2 (2,4%) аденоматозная гиперплазия и у 22 (26,5%) неполноценная секреторная фаза.

Учитывая две причины нарушения репродуктивной функции: наличие ановуляции и недостаточности функции желтого тела и множественные миоматозные узлы нами был разработан протокол предусматривающий предоперационную подготовку и послеоперационное ведение. Проведение консервативной миомэктомии не решает проблему ановуляции. Коррекция дисфункции яичников, предусматривающая стимуляцию овуляции, противопоказана при наличии гиперплазии эндо и миометрия. Целью данного исследования явилось сравнительное изучение эффективности современных технологий предоперационной подготовки больных с миомой матки и бесплодием. Из общего числа пациенток с миомой матки и бесплодием были сформированы 2 группы. 1 группа 47 пациенток в целях предоперационной подготовки был назначен агонист гонадотропин релизинг гормона трипторелин пролонгированного действия (Диферелин 3,75мг) № 3. Инъекции назначались на 2-5 день менструального цикла каждые 28 дней, с ежемесячным контролем за процессом регрессии миоматозных узлов и доплерографической оценкой кровотока в матке и миоматозных узлах.

2 группа 36 пациенток до операции получали селективные модуляторы прогестероновых рецепторов Улипристал ацетат (Эсмия) в дозе 5 мг один раз в день в течении 12 недель.

В динамике лечения проводилась оценка функционального состояния яичников, УЗИ показатели объема матки и миоматозных узлов, доплерографически оценивали показатели индекса резистентности и пульсационного индекса в маточных артериях.

Таблица №1

**Результаты анализа эффективности применения трипторелина 3,75 мг у пациенток с миомой матки.**

Анализируемые параметры	Пациентки с миомой матки n=47	
	До лечения	После лечения
Средние значения объема матки, мм <sup>3</sup>	549,5±232,5	227,7±87,4*
Средние значения объема доминирующего миоматозного узла, мм <sup>3</sup>	267,7±97,5	94,7±18,7*
Толщина эндометрия, мм	18,4±2,8	2,7±0,8*
Эстрадиол, нмоль.л	365,7±37,5	50,4±2,8*
ФСГ, МЕ.л	9,4±4	1,2±0,8*
ЛГ, МЕ.л	7,5±1,7	0,9±0,01*
Скорость кровотока, v <sub>m</sub> , м./с	0,53±0,03	0,24±0,02*
Индекс резистентности в маточных артериях	0,75±0,01	0,45±0,02*
Пульсационный индекс в маточных артериях	1,95±0,9	2,23±1,2*

Примечание : \* - P<0,01

Результаты изучения эффективности предоперационной подготовки пациенток с миомой матки на фоне трехкратного применения трипторелина в дозе 3,75 свидетельствуют об уменьшении как объема матки, так и размеров доминантных узлов. Среднее значение объема матки уменьшилось с 549,5± 232,5 мм<sup>3</sup> до 227,7±87,4мм<sup>3</sup> после третьей инъекции трипторелина (P<0,01). Средние размеры доминантных узлов уменьшились с 267,7±97,5мм<sup>3</sup>

до 97,7±18,7 мм<sup>3</sup>. Существенные изменения наблюдались и в невелировании гиперпластических процессов эндометрия. Так, средние значения толщины эндометрия до лечения составили 18,4±2,8 мм, а после трех инъекций трипторелина 3,75 составили 2,7±0,8 мм (P<0,01).

Результаты индивидуального анализа результатов ультразвуковой диагностики размеров матки и миоматозных узлов показали, что у 7 (14,9%) не отмечено уменьшение размеров

доминантного миоматозного узла по сравнению с исходными параметрами, вместе с тем отмечено нивелирование гиперпластических процессов в эндометрии. Объем матки и диаметр миоматозных узлов, в среднем уменьшились на 40%.

С помощью ультразвукового исследования с доплеровским картированием мы определяли изменение скорости интра, перинодулярного кровотока до и после лечения. При проведении доплеровского исследования отмечено понижение индекса резистентности и пульсационного индекса. Изменение индекса резистентности и пульсационного индекса в маточных артериях на фоне лечения трипторелином 3,75 были существенными. Отмечалось достоверное снижение индекса резистентности и повышение пульсационного индекса. Средняя разница в индексе резистентности до и после третьей инъекции трипторелина 3,75мг составила 0,15, а средняя разница пульсационного индекса равнялась 0,29. Статистическое значимое снижение индекса резистентности в крупных сосудах матки

корректировало со значительным снижением уровня эстрадиола, развитием атрофических изменений в эндометрии.

Всем 47 пациенткам произведена миомэктомия, 44 из них оперативные вмешательства были проведены эндоскопическим доступом. У 3-х больных операция была завершена лапоротомным доступом. Показанием к лапоротомии послужило низкое расположение интерстициальных миоматозных узлов диаметром 8-10 см, что затруднило их энуклеацию. Величина кровопотери во время операции в среднем составила 130,0±9,8 мл.

Тактика послеоперационного наблюдения заключалась в УЗИ контроле, оценке функционального состояния яичников. Менструальная функция восстановилась через 67,4±9,7 дней после последней инъекции трипторелина 3,75. Двухфазный овуляторный цикл отмечен у 29 (61,7%) пациенток, беременность наступила у 17 (36,2%) женщин.

Таблица №2

**Результаты анализа эффективности применения улипристала ацетата у пациенток с миомой матки.**

Анализируемые параметры	Пациентки с миомой матки n=36	
	До лечения	После лечения
Средние значения объема матки, мм <sup>3</sup>	673,5±244,5	248,7±69,4*
Средние значения объема доминирующего миоматозного узла, мм <sup>3</sup>	258,8±101,4	114,5±38,5*
Толщина эндометрия, мм	8,7±3,4	15,4±3,8*
Эстрадиол, нмоль.л	347,8±45,4	147,5±38,7*
ФСГ, МЕ.л	10,4±1,8	8,7±1,7
ЛГ, МЕ.л	8,8±1,7	7,6±1,8
Скорость кровотока, v <sub>m</sub> , м/с	0,55±0,02	0,48±0,02
Индекс резистентности в маточных артериях	0,69±0,02	0,39±0,01*
Пульсационный индекс в маточных артериях	1,47±0,8	1,95±1,1

Примечание : \* - P<0,01

Как следует из данных таблицы №2 на фоне лечения УПА отмечалось уменьшение размеров матки и регресс доминирующего узла. Разница в объеме матки составила 424,8 мм<sup>3</sup>, а миоматозного узла 171,3 мм<sup>3</sup>. Обращает внимание, что после 12 недельного приема УПА не наблюдалось атрофических изменений в эндометрии и М-эхо после лечения составил 15,4± 3,8 мм. Значения эстрадиола и после лечения укладывались в рамки нормативных значений и составили 147,5±38,7 пмоль.л. Значимого подавления уровня гонадотропинов на фоне лечения не зарегистрировано. Содержание ФСГ до лечения 10,4±1,8 МЕ.л, а после терапии 8,7 ± 1,7 МЕ.л; ЛГ 8,8±1,7МЕ.л и 7,6±1,8 МЕ.л (P>0,05).

Результаты доплерометрических исследований показали снижение ИР с 0,69±0,02 до 0,39±0,01 и повышение пульсационного индекса с 1,47 ±0,8 до 1,95±1,1. По результатам индивидуального анализа, данных УЗИ и доплерографического картирования показало, что у 8 пациенток, что составило 22,2% не отмечалось положительных сдвигов как в объеме матки и доминирующего узла.

Поле окончания приема УПА, по данным ультразвукового исследования выявлены структурные изменения эндометрия в виде участков повышенной и пониженной эхогенности. У 8 пациенток отмечены множественные кистозные разрастания диаметром 5-10мм.

Всем 36 больным произведено миомэктомия эндоскопическим путем. В послеоперационном периоде менструальный цикл восстановился через 47,8±2,8 дней после окончания приема УПА. Двухфазный менструальный цикл диагностирован у 12 (33,3%), беременность наступила у 5 (13,9%) женщин.

**Обсуждение.** Миома матки достаточно распространенное заболевание органов репродукции. по данным литературы частота составляет от 20 до

77 % [2,11]. Результаты наших исследований ретроспективного анализа 3244 историй болезней женщин с миомой матки, поступивших в стационары г. Ташкента за период 2001-2004 гг. показали, что из общего числа оперированных женщин, у 91,7% (480 чел.) произведено удаление матки. Действительно, до некоторого времени

радикальные операции были приоритетными при лечении миомы матки. Так, по данным Hoh J.K., Lee W.M. с соавт (2013); Ибрагимова Д.М., Доброхотовой Ю.Э (2011) от 41 до 74% среди всех гинекологических операций является гистерэктомия, выполненная по поводу миомы матки. На сегодняшний день современным направлением в лечении миомы являются органосохраняющие операции [4,5,9]. Известно, что миома матки может быть фактором риска развития бесплодия. В наших наблюдениях из 473 пациенток с миомой матки бесплодие было выявлено у 83 женщин что составило 17.5% Так, по данным литературы бесплодие у больных с миомой матки отмечается в 18-24 % случаев [4]. На сегодняшний день одним из препаратов, рекомендуемых для консервативного лечения миомы матки являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Их можно использовать как самостоятельно, так и в комплексе в предоперационной подготовке. Результаты наших исследований показали, объем матки и миоматозных узлов при применении аГнРГ уменьшились на 41 % и 35%, при использовании селективных модуляторов прогестерона на 44 и 37% соответственно. Значимое уменьшение размеров матки и миоматозных узлов, при использовании данных препаратов для лечения миомы матки были отмечены и в ряде исследований [2,3,4,6,7]. Однако, на вопрос: «Какой препарат предпочтителен для предоперационной подготовке у женщин репродуктивного возраста с бесплодием?» однозначных ответов в литературе не удалось найти. Результаты наших исследований позволили сделать следующие выводы:

1. На фоне применения Трипторелина 3,75 мг пациенток с миомой матки в течении 3-х месяцев наблюдается уменьшение объема матки и доминирующих миоматозных узлов в среднем на 41% и 35% соответственно и невелирование гиперпластических процессов эндометрия.

2. Использование в предоперационной подготовке трипторелина способствует формированию двухфазного овуляторного цикла в 61,7% случаев и наступлению беременности в 36,2%.

3. Применение УПА по 5 мг в течении 12 недель способствовало регрессии объема матки на 44 %, миоматозных узлов на 37 % соответственно.

4. На фоне применения УПА двухфазный овуляторный цикл сформировался у 33,3% и беременность наступила у 13,9% женщин.

5. На фоне использования УПА отмечены многочисленные кистозные разрастания эндометрия у 22,2% пациенток.

6. Применение трипторелина 3,75 мг было неэффективным в 14,9%, УПА – в 22,2% случаев.

Таким образом, применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, трипторелина

3,75 и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в предоперационной подготовке пациенток с миомой матки показало свою эффективность. Учитывая, что УПА и трипторелин имеют различные механизмы действия, следует корректно подходить к вопросу отбора контингента больных готовящихся к миомэктомии. У больных с пролиферативной миомой матки сочетающейся с гиперпластическими процессами эндометрия, нарушением функции яичников целесообразно назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Восстановление репродуктивной функции в данной группе пациенток в два раза эффективнее.

### Список литературы

- 1.АбрамоваС.В.,МироноваИ.Н.,КургановаО. Ю.Клинико-эпидемиологические аспекты миомы матки (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2018.-Т. 4, № 4. –С. 69-74.
- 2.Адамян Л.В., Андреева Е.Н.,Сухих Г.Т. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация // Проблемы репродукции. - 2017.-Т. 23, № 3. –С. 466-515.
- 3.Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. - 2016. -3(1) с. 4-10.
- 4.Сидорова У.С., Унянян А.Л., Агеев М.Б. Современное состояние о патогенезе, клинике диагностики и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство гинекология и репродукция. - 2012.-Т.6.-№4.
- 5.Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П., Басина Е.И. Миома матки: этиология, патогенез. Тактика акушера-гинеколога. М., «Офорт».-2013. Spiridonova NV, Shatunova E.P.,Basina E.I. 2013 . Mioma matki: etiologiya, patogenez. Taktika akushera-ginekologa. M., "Ofort". (In Russ.).
6. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 102, N 3. P. 630–639.
7. Donnez J., Francisco Vazquez F., Tomaszewski J., Nouri K. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // Fertil.Steril.-2014.-Vol. 101, N 6. P. 1565–1573.
- 8.Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. Int. J. Women's Health.- 2014.- no. 6, pp. 95-114.
- 9.Paul P.G., Paul G., Radhika K.T. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas // J. Minim. Invasive Gynecol.- 2017.- Vol. 24 (6). – P. 893-894.
- 10.Quinn S.D., Vedelago J., Gedroyc W. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2014. - Vol.182. - P.247-251.
11. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A.,Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. Int J Fertil Steril. - 2016.- 9: 424 435.