

// Человек и лекарство. Урал – 2010. – Тюмень, 2010. – С. 80.

The effectiveness of the correction of modifiable cardiovascular risk factors in patients with acute coronary syndrome. Adherence to therapy / A.Yu. Efanov, D.F. Nizamova, E.F. Dorodneva, S.V. Shalaev // Man and medicine. Ural – 2010. – Tyumen, 2010. – p. 80.

7. Braun-wald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 9th ed. / Bonow R., Mann D., Zipes D., Libby P. [et al.]. – Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.

8. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / Ho PM1, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld

JS. // Arch Intern Med. – 2006, Sep 25;166(17): 1842-7.

9. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study) / Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR [et al.] // Eur Heart J. – 2010; 31:2755–2764.

УДК 618.14-006.36-08

Н.М. Камилова, И.А. Гаджиева, И.А. Султанова

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Исследовали уровень стероидных и гонадотропных гормонов у женщин старшего репродуктивного возраста для выявления маркеров раннего прогнозирования миомы матки. Для консервативного лечения миомы матки наиболее эффективным препаратом был признан Улипристал ацетат («Эсмия», Венгрия). Углубленное изучение клинико-лабораторных показателей, в том числе гормональных, позволят усовершенствовать тактику ведения пациентов, разработать показания и противопоказания применения данного препарата, повысить их эффективность, разработать алгоритм терапии пациентов с диагнозом миома матки.

Ключевые слова: миома матки, гормональные показатели, Улипристал ацетат (Эсмия), гормонотерапия.

The authors investigated the level of steroid and gonadotropin-releasing hormones in women of older reproductive age to identify early markers predicting uterine fibroids. We have recognized Ulipristal acetate («Esmiya», Hungary) as the most effective drug for the conservative treatment of uterine fibroids. An in-depth study of the clinical and laboratory, including hormonal parameters will improve the tactics of directing patients, develop indications and contraindications for the use of the drug, increase their efficiency, develop an algorithm for the treatment of patients with a diagnosis uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, hormonal parameters, Ulipristal acetate, hormone therapy.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященные вопросам диагностики и лечения миомы матки, проблема до настоящего времени остается не до конца решенной [1,3]. Миома матки диагностируется у 20-25% женщин репродуктивного возраста, а в возрасте старше 40 лет выявляется у 40-50%.

Развитие миомы матки – гормонозависимый процесс. Многочисленные исследования подтверждают, что одним из наиболее важных факторов, влияющих на молекулярно-генетические процессы пролиферации, апоптоза, гипертрофии и гиперплазии клеток миомы и миометрия, являются эстрогены и прогестерон [2].

Самый важный аспект этиологии миомы матки – инициатор роста опухоли – остается неизвестным, хотя теории иницирования ее туморогенеза существуют. Одна из них утверждает, что увеличение уровня эстрогенов и

прогестерона приводит к росту митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций. Наряду с традиционными представлениями о ведущей роли эстрогенов в патогенезе гормонозависимых заболеваний в последние годы пересматривается отношение к прогестерону как стимулятору опухолевого роста [7]. Придают значение и роли тканевых рецепторов стероидных гормонов, синтезирующихся под влиянием многих факторов: количества и соотношения половых гормонов, фазы менструального цикла, степени патологического поражения органа, нарушения обмена веществ [6].

Знание факторов предрасположенности позволит иметь представление об этиологии миомы матки и разработать превентивные меры.

Цель исследования – оценить эффективность применения препарата Улипристал ацетат у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки на основании изучения стероидных и гонадотропных гормонов.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского медицинского университета за период с 2012 по 2015 г. Для

достижения поставленной цели нами обследовано 140 пациенток в возрасте 35–55 лет с миомой матки, соответствующей по величине 6–10-недельной беременности с интерстициальной, субмукозной и субсерозной локализацией миоматозных узлов.

Критерии исключения: молодой и средний репродуктивный возраст, аномальные маточные кровотечения, подозрения на гиперпластические процессы эндометрия, органическая патология органов малого таза, сопутствующая экстрагенитальная патология.

Обследуемые были разделены на 3 группы. Основную группу составили 60 пациенток, получавших гормональную терапию в виде препарата Улипристал ацетат (Эсмия, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Препарат назначался с первого дня менструального цикла, ежедневно, в дозе 5 мг. Прием препарата 1-2 курса по 3 мес. Среди обследованных женщин 45 принимали препарат в течение 1 курса, 15 – 2 курсов. В группу сравнения вошли 40 пациенток, из них 12 принимали гестагены (Дюфастон, Утрожестан), у 10 – ВМС «Мирена» в течение более 1 года, 18 больным назначалась гормонотерапия различными препаратами. Контрольную группу составили 40 пациенток, которым

были проведены различные оперативные вмешательства по поводу диагноза миомы матки.

Среди обследуемых проведены анкетный опрос, анализ медицинской документации, общеклиническое и гинекологическое обследования.

Для оценки гормонального статуса на первом, шестом и через 12 месяцев, т.е. до начала терапии, на фоне курса лечения и в последующем менструальном цикле в различные фазы цикла: в фолликулярную фазу, перiovуляторный период и в среднюю лютеиновую фазу – проводилось определение уровня эстрадиола (Э), прогестерона (ПГ), тестостерона (Т) фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), а также кортизола (К). Определение указанных гормонов осуществлялось в плазме крови с использованием радиоиммунного анализа с применением стандартных наборов фирмы Bio-Rad Laboratories Inc (США) на радиоизотопном анализаторе Immunochem-2100 Microplate Reader по методике, рекомендуемой производителем.

Результаты и обсуждение. На основании данных комплексного об-

следования через 3 мес. лечения в основной группе, получавшей консервативное лечение в виде препарата Улипристал ацетат, число жалоб на боль в нижнем отделе живота и крестцово-поясничном отделе позвоночника сократилось практически у всех пациенток. В группе сравнения, получавших свое лечение, боль уменьшилась у 7,5% женщин, в контрольной группе положительная динамика незначительная – у 5,7% пациенток.

Нарушение менструального цикла в основной группе нормализовалось в 40% случаев, длительность менструаций сократилась в среднем на $2,2 \pm 0,5$ дня, менструальная кровопотеря уменьшилась на 17%. В группе сравнения цикл был восстановлен у 52,2% наблюдаемых больных, продолжительность цикла в среднем уменьшилась на $1,5 \pm 0,5$ дня, кровопотеря на 9,2%. Как видим, в основной группе эффект снижения кровопотери достоверно выше, чем в группе сравнения. Дизурические расстройства и запоры в основной группе и группе сравнения несколько уменьшились, однако в контрольной группе остались без изменений.

Жалобы на тревожность в основной

группе отмечались у 55% ($p < 0,05$), на раздражительность – у 33,3, на неустойчивость настроения – у 51,7% пациенток. В группе сравнения после курса лечения, включающего диету и гестагены, жалобы на тревожность и раздражительность – без достоверных изменений. В контрольной группе психоэмоциональное состояние имело тенденцию к увеличению.

По исходу 12 мес. лечения в основной группе отмечалось улучшение психоэмоционального статуса: жалобы на тревожность отмечались у 30%, раздражительность – у 15, неустойчивость настроения – у 16,7%.

Результаты гормонального обследования приведены в таблице. Данные показывают, что на 6-м мес. отмечалось значительное уменьшение (в 1,2 раза) данного показателя по сравнению с началом лечения. Концентрация эстрадиола в группе сравнения также имеет тенденцию к снижению, но незначительно, на 70 ед. Через 6 и особенно через 12 мес. у исследуемых отмечалось статистически значимое понижение уровня эстрадиола в сыворотке крови. Среди пациенток, получивших Улипристал ацетат, среднее содержание данного показателя снизилось с $323,73 \pm 10,74$ до $113,4 \pm 5,91$ ($p < 0,001$), а у получавших комбинированные оральные контрацептивы – с $296,15 \pm 10,96$ до $210,92 \pm 5,02$ нг/мл ($p < 0,001$). Через 12 мес. лечения среднее содержание эстрадиола в основной группе сохранило динамику уменьшения от исходных показателей на 1-м и 6-м мес. ($p_{I-VI} < 0,001$, $p_{VI-XII} < 0,05$).

Изучение концентрации прогестерона показало его прогрессирующее увеличение в основной и сравнительной группах обследования ($21,51 \pm 0,48$ и $20,38 \pm 1,05$ по сравнению с $5,71 \pm 0,32$ и $8,02 \pm 0,66$) ($p < 0,001$).

При проведении оперативного вмешательства в контрольной группе содержание прогестерона на 6-м мес. увеличилось – $15,06 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), но на 12-м почти в три раза уменьшилось – $5,23 \pm 0,35$ ($p_{VI-XII} < 0,01$ и $p_{I-XII} < 0,01$). Значения показателя после проведения терапии оказались существенно более высокими, чем в группе сравнения.

Таким образом, нами было выявлено значительное снижение содержания эстрадиола и повышение концентрации прогестерона в основной группе, что соответствует данным различных авторов.

Проведенные нами исследования показали, что прием Улипристала аце-

Гормональное исследование пациенток с миомой матки (основная группа, n=60)

Гормон	Периодичность исследований, мес.		
	I месяц M±m (min-max)	VI месяц M±m (min-max)	XII месяц M±m (min-max)
Эстрадиол, нг/мл	$323,73 \pm 10,74$ 302,25-345,21	$201,13 \pm 9,08$ 182,97-219,28 $P_{I-VI} < 0,001$	$113,4 \pm 5,91$ 101,59-125,21 $P_{I-XII} < 0,001$ $P_{VI-XII} < 0,05$
Прогестерон, нг/мл	$5,710 \pm 0,32$ 5,07-6,35	$16,42 \pm 0,31$ 15,79-17,04 $P_{I-VI} < 0,001$	$21,510 \pm 0,48$ 20,54-22,47 $P_{I-VI} < 0,001$ $P_{VI-XII} < 0,001$
Тестостерон, нг/мл	$1,980 \pm 0,09$ 1,80-2,15		$1,7 \pm 0,06$ 1,57-1,82 $P_{I-XII} < 0,05$
Пролактин, нг/мл	$24,46 \pm 0,83$ 22,79-26,12		$17,27 \pm 0,47$ 16,32-18,22 $P_{I-XII} < 0,001$
ФСГ, мЕД/мл	$35,89 \pm 0,50$ 34,88-36,90	$23,26 \pm 0,17$ 22,92-23,61 $P_{I-VI} < 0,001$	$13,82 \pm 0,34$ 13,15-14,49 $P_{I-XII} < 0,001$ $P_{VI-XII} < 0,001$
ЛГ, мЕД/мл	$45,53 \pm 0,69$ 44,15-46,91	$26,59 \pm 0,30$ 25,88-27,19 $P_{I-VI} < 0,001$	$13,35 \pm 0,50$ 12,33-14,35 $P_{I-XII} < 0,001$ $P_{VI-XII} < 0,001$
Кортизол, нг/мл	$454,38 \pm 0,33$ 433,72-475,05	$377,50 \pm 7,99$ 361,52-393,48 $P_{I-VI} < 0,001$	$252,45 \pm 6,50$ 239,45-265,45 $P_{I-XII} < 0,001$ $P_{VI-XII} < 0,001$

Примечание. Месяцы при р даны в римских цифрах.

тата (Эсмия) вызывает значительные изменения со стороны концентрации прогестерона и эстрадиола, приближаясь к показателям здоровых женщин, способствует регрессу миоматозных узлов.

Содержание пролактина статистически значимо снижалось у пациенток, получавших Улипристал ацетат, с $24,46 \pm 0,83$ до $17,27 \pm 0,47$ ($p \text{ I-VI} < 0,001$). Во второй группе отмечалась положительная динамика содержания пролактина в крови, однако изменения были статистически незначимыми ($p \text{ I-VI} < 0,001$).

При изучении концентрации свободного тестостерона в основной и контрольной группах, на 1-м и 12-м мес. нами не было выявлено значительных изменений. Однако среди пациенток группы сравнения отмечалось достоверное повышение тестостерона с $1,73 \pm 0,10$ до $2,94 \pm 0,19$.

Одним из основополагающих факторов риска развития миомы является стресс, который проявляется нарушением секреции гормона кортизола. У пациенток основной группы уровень кортизола до начала лечения составил $454,38 \pm 0,33$, на 6-м мес. снизился до $377,50 \pm 7,99$ ($p \text{ I-III} < 0,001$). Через год после начала лечения у респондентов отмечалось уменьшение до $252,45 \pm 6,50$, т.е. полученные данные соответствовали нормативным показателям. При сопоставлении с клинической картиной пациенток всех трех групп отмечается значительное улучшение со стороны психоэмоционального фона у наблюдаемых основной группы.

Среднее содержание ФСГ существенно снижалось как в случае применения Улипристала ацетат – $36,77 \pm 0,38$ до $18,76 \pm 0,21$, так и при

приеме гестагенов и КОК – $36,31 \pm 0,52$ до $28,32 \pm 1,55$ (группа сравнения).

Таким образом, у больных с миомой матки при приеме Улипристала ацетат установлено снижение эстрадиола, пролактина, кортизола, повышение прогестерона. На фоне предложенного консервативного метода лечения у большинства пациентов основной группы отмечается полный или частичный клинический эффект, а также отсутствие рецидивов заболевания в течение 12 мес.

Исследование стероидных и гонадотропных гормонов на доклиническом этапе при миоме матки эффективно в построении прогноза течения заболевания. Это обеспечит более раннее выявление пролиферативной активности тканей матки, что, несомненно, важно для правильного подбора метода лечения.

В настоящее время наиболее эффективным препаратом для консервативного лечения миомы матки является Улипристал ацетат («Эсмия», Венгрия). Ряд публикаций зарубежных исследователей также подтверждают высокую эффективность данного метода.

Углубленное изучение клинико-лабораторных показателей, в том числе гормональных, позволит усовершенствовать консервативную (медикаментозную) тактику ведения пациентов, разработать показания и противопоказания применения данного препарата у пациенток с диагнозом миома матки.

Литература

1. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45-51.

2. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.

3. Гриценко Я.В. Миома матки в современном мире: Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. / Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов // Бюл. Оренбургского науч. центра УрО РАН. – 2012. – № 3. – С. 2-23.

4. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. – 281 с.

5. Тихомиров А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекол., акушер. и перинатол. – 2004. – 3 (6). – С. 62-69.

6. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review / C. Benecke, TF Kruger, TI Siebert [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2005. – Vol. 59. – P. 225-30.

7. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu [et al.] // J. Obstet Gynaecol Can. – 2014. – Vol. 36 (3). – P. 240-7.

8. Buyanova S.N. Current concepts of etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine fibroids / S.N. Buyanova, M.V. Mgelashvili, S.A. Petrakov // Russian messenger of obstetrician-gynaecologist. – 2008. – V. 8, № 6. – p. 45-51.

9. Gynecology. National guideline: brief edition / Ed. G.M. Savelevoy. – M.: GEOTAR-Media, 2013. – 704 p.

10. Grichenko Y.V. Uterine fibroids in the modern world. Actual questions of the pathogenesis, diagnosis and treatment / Y.V. Grichenko, O.D. Konstantinov, S.V. Cherkasov // the Bulletin of the Orenburg Scientific Center of UrO RAN. – 2012. – № 3. – p. 2 – 23.

11. Strizhakov A.N. Benign disease of uterine / A.N. Strizhakov, A.I. Davydov, V.M. Pashkov, V.A. Lebedev. – M.: GEOTAR-Media. 2011. – 281 p.

12. Tikhomirov A.L. Current concepts of etiology and pathogenesis of uterine fibroids / A.L. Tikhomirov, D.M. Lubnin // Questions of Gynecology, obstetrics and perinatol. – 2004. – 3(6). – P. 62-69.