

АНАЛИЗ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И/ЛИ АДЕНОМИОЗОМ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

**Бабаджанова Г.С., Абдурахманова С.И., Муратова Н.Д.,
Сулейманова Н.Ж.**

Ташкентская медицинская академия

Ташкентский государственный стоматологический институт

Актуальность: среди структурных аномалий в гинекологии миома матки и аденомиоз представляют собой две различные, хотя часто сосуществующие патологии с заметной распространенностью у женщин репродуктивного возраста. До настоящего времени были предложены различные механизмы, чтобы объяснить влияние каждого из них на репродуктивный результат [3].

За последнее десятилетие проведены немало научных исследований посвященных аденомиозу и миоме матки, однако до сих пор этиология и патогенез обоих заболеваний до конца не изучены. Также последнее время всё чаще диагностируется сочетание данных двух заболеваний.

На сегодняшний день аденомиоз принято считать эстроген-зависимым заболеванием, характеризующийся инвазией железистого и стромального компонента базального слоя эндометрия в миометрий. Исследования показали, что при аденомиозе эндометрий отличается сниженной чувствительностью к прогестерону и это способствует распространению и выживанию эндометриоидных гетеротопий. Заболевание характеризуется различными симптомами такими как дисменорея, боли в малом тазу, диспареуния, аномальные маточные кровотечения и бесплодие. Патогенез указывает, что клетки эндометрия проникают и размножаются в миометрии, здесь важную роль играет неоангиогенез в имплантации железистой ткани эндометрия [10, 8].

В некоторых исследованиях показано, что тканевой фактор (ТФ) активируется при эндометриозе, результаты предполагают, что ТФ участвует в аденомиозе, связанном с тяжелым менструальным кровотечением и дисменорей и, следовательно, может быть потенциальной терапевтической целью при лечении симптоматического аденомиоза и, возможно, также хронической боли в области таза у женщин с аденомиозом [7].

Миома матки или лейомиома матки являются наиболее распространенной доброкачественной опухолью матки у женщин фертильного возраста. Возникновение и развитие фиброматоза может быть связано с определенными факторами риска и генными механизмами, хотя точные причины еще не полностью известны. Развитие миомы матки коррелирует не только с метаболизмом и с уровнем женских половых гормонов, эстрогена и прогестерона, но также с количеством их рецепторов,

экспрессируемых на поверхность миометрия. Таким образом, половые стероиды участвуют в регуляции роста миомы матки, а при аденомиозе в инвазии эндометрия в миометрий, посредством воздействия на стероидные рецепторы, включения цитокинов и факторов роста определяя интенсивность клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [2].

На сегодняшний день совершенствование неинвазивных методов ультразвуковой диагностики с цветовой доплеровской гистеросонографией и МРТ позволяют повысить точность диагностирования сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза. Эффективность лечения пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза зависит от определения степени выраженности того или иного заболевания. [1, 6, 12]. Одним из ключевых стандартов лечения считается препарат, содержащий «диеногест», который является прогестагеном четвертого поколения с селективной активностью 19-нортестостерона и прогестерона. Диеногест (ДНГ) отличается от других препаратов мощной прогестагенной активностью, а также выраженным антиэстрогенным действием на локальном уровне. Также препарат обладает антиэстрогенными, антипролиферативными, противовоспалительными, антиангиогенными эффектами и нормализует локальные иммунные нарушения.

Наиболее современным эффективным препаратом для лечения миомы матки сегодня является улипристал ацетат (Эсмия). В 2012 году в Европе зарегистрировано новое лекарственное средство улипристал ацетат (УПА), для предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки. Благодаря появлению этого препарата существовавший ранее перечень показаний к хирургическому лечению такие как величина матки более 12 недель беременности, субмукозное расположение узла и его центрипетальный рост, сочетание миомы матки с опухолями яичников, в случае быстрого роста, подозрение на саркоматозное перерождение или нарушение питания узла, менометроррагии, вызывающие тяжелую анемию, на сегодняшний день уменьшился.

Улипристал-ацетата является селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМПР), его применение позволяет предложить различные схемы консервативной медикаментозной терапии. Вначале препарат был предложен в качестве медикамента для предоперационной подготовки больных с миомой матки [4, 9, 13]. В международных исследованиях было доказано, что улипристал-ацетат модулирует содержание прогестероновых рецепторов, тем самым способствует снижению пролиферативных процессов в миометрии и повышению апоптоза [11]. Таковыми действиями препарат приводит к аменорее у пациенток с менометроррагиями и способствует повышению гемоглобина, уменьшает размеры крупных узлов. Исследования эффективности препарата сравнивались с агонистами ГнРГ и плацебо. [14]. Ученые

отметили, что лечение улипристал-ацетатом по сравнению с а-ГнРГ имеет более благоприятное течение, т.к. он не вызывает у пациенток признаков гипоэстрогемии, уровень эстрогенов при этом остаётся на уровне средней фолликулиновой фазы.

Таким образом, предложено довольно большое количество методов инвазивного и не инвазивного радикального и нерадикального хирургического лечения миомы матки и аденомиоза как в изолированной форме, так и в сочетанной. Однако до настоящего времени нет четкой картины критериев выбора и оптимальности использования того или иного метода хирургического или консервативного лечения сочетанной патологии. Необходимо более дифференцированный подход к выбору тактики лечения для каждой конкретной пациентки с учетом ее возраста, клинической картины заболевания, в зависимости от репродуктивной функции женщины. Это позволит снизить частоту радикальных хирургических вмешательств, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Целью исследования явилось, изучение репродуктивных нарушений и исхода беременности у женщин с сочетанной патологией миомы матки и аденомиоза, и методы их коррекции.

Материал и методы исследования: под нашим наблюдением находились 165 женщин, которые после обследования были разделены на три группы: 1-группа – 75 женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза, 2-группа – 47 женщин с аденомиозом и 3-группа – 43 женщины миомой матки, группу контроля составили 29 здоровых женщин. У всех пациенток тщательно собран репродуктивный анамнез (количество беременностей, роды, искусственный аборт, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, бесплодие). Проведены ультразвуковые и доплерометрические исследования.

Кроме репродуктивных нарушений мы также изучили анамнез ранее перенесенных заболеваний (детских инфекционных заболеваний, воспалительные заболевания ЛОР-органов, ОРВИ и грипп) и имеющиеся в настоящее время хронические экстрагенитальные заболевания.

Помимо сбора анамнеза, всем пациенткам произведено гинекологическое обследование, лабораторно-биохимические исследования, УЗИ с определением локализации и размера узлов с доплерометрией маточных артерий и сосудов вокруг и внутри узла с определением индекса резистентности ИР.

Результаты и их обсуждения:

Анализ перенесенных ранее заболеваний показал, что в 1-группе у 68% пациенток, во 2-группе у 57,5% пациенток, и в 3-группе у 61,7% пациенток имелись две и более соматической патологии.

Обращает на себя внимание частота детских инфекционных заболеваний (корь, краснуха, ветряная оспа, эпид. паротит), 62,7% пациенток 1-группы и 61,7% пациенток 2-группы в детстве перенесли

различные инфекционные болезни ($p < 0,001$). У пациенток 3-группы детские инфекционные болезни были в 1,7 раза меньше (37,2%), чем в первой и второй группе, что достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Инфекционный гепатит чаще выявлен в группе с миомой матки – 39,5% ($p < 0,001$), по сравнению с пациентками 2-группы – 17,02% ($p < 0,01$).

Ведущее место среди перенесенных в детском возрасте заболеваний занимали болезни верхних дыхательных путей (бронхиты, ОРИ), которые встречались от 90,7% до 95,7% среди пациенток всех групп. ЛОР-болезни чаще наблюдались у пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза – $41,3 \pm 5,7\%$ ($p < 0,001$), а у пациенток 2 и 3-группы почти в два раза меньше чем в 1-группе ($23,4 \pm 6,2\%$ - $p < 0,01$ и $27,9 \pm 6,8\%$ - $p < 0,001$ соответственно). Однако у пациенток контрольной группы частота перенесенного инфекционного гепатита и ЛОР-болезней достоверно не отличалась от данных заболеваний в основных группах ($p > 0,05$).

Частота хирургических вмешательств на органах брюшной полости (аппендэктомия, грыжесечение) составила в 1-группе – $18,7 \pm 4,5\%$ ($p < 0,001$), во второй группе $19,1 \pm 5,7$ ($p < 0,01$), и в 3-группе $16,3 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$).

Среди сопутствующей патологии большое внимание заслуживают функциональные заболевания нервной системы, такие как неврозы, депрессивные состояния, астеноневротические реакции. Каждая вторая пациентка с сочетанием миомы матки и аденомиоза страдала той или иной патологией нервной системы. Также у каждой третьей пациентки второй ($36,2 \pm 7,0\%$) и третьей ($44,2 \pm 7,6\%$) группы обнаружены функциональные нарушения нервной системы ($p < 0,001$).

Второе место занимают эндокринные нарушения (диффузный зоб, сахарный диабет), из них основную часть составляет диффузный зоб разной степени, что связано с эндемической йод дефицитной зоной страны. Больше всего эндокринные нарушения были выявлены в 1-группе – $46,7 \pm 5,8$, частота их почти в два раза превышала контрольную группу ($p < 0,001$). В группах с изолированными формами частота эндокринных нарушений также была достоверно высока (во 2-группе $31,9 \pm 6,9\%$, в 3-группе $41,9 \pm 7,5\%$, $p < 0,001$).

Следующей патологией после эндокринных нарушений была хроническая анемия средней степени тяжести, как осложнение основного заболевания. У каждой третьей пациентки 1- и 3-группы и каждой 4-пациентки 2-группы выявлена хроническая анемия средней тяжести, достоверность $p < 0,001$. У женщин контрольной группы анемия не была выявлена.

Четвертое место среди экстрагенитальных заболеваний занимали болезни сердечно-сосудистой системы (ИБС, стенокардия напряжения, гипертония, гипотония, варикозное расширение вен нижних конечностей). У пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза сердечно-сосудистые заболевания выявлены в 1,8 раза чаще чем с изолированным

аденомиозом и 1,4 раза чаще чем у пациенток с изолированной миомой матки. Так, в 1-группе у 34,7±5,5% ($p<0,001$), во 2-группе у 19,1±5,7% ($p<0,01$) и в 3-группе у 25,6±6,7% ($p<0,01$) больных выявлены аналогичные заболевания.

Далее по частоте занимают болезни желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические энтероколиты). Так 26,7±5,1% пациенток 1-группы ($p<0,001$), 21,3±5,9% 2-группы ($p<0,01$) и 16,3±5,6% 3-группы ($p<0,05$) страдали теми или иными заболеваниями ЖКТ. Но, у пациенток группы сравнения частота заболевания достоверно не отличалась от частоты заболеваний ЖКТ в основных группах ($p>0,05$). Такое же сходство мы выявили при функциональных нарушениях нервной системы.

Результаты изучения репродуктивного анамнеза показали, что частота беременностей на одну пациентку и искусственных абортов значительно превышало группу сравнения. Число беременностей составило от 1 до 14, в среднем на одну пациентку – 3,9-4,5 беременностей. У пациенток с сочетанием миомы и аденомиоза количество беременностей на одну пациентку составило – 3,9, при этом 50,5% беременностей завершились родами. Число искусственных абортов достоверно превышало контрольную группу (почти в 3,5 раза), и группу с изолированной миомой матки (в 1,4 раза) ($p<0,001$). У женщин второй группы 56,3% беременностей завершились родами, количество беременностей на одну пациентку в данной группе составило 4,1, также 32,8% беременностей закончились искусственными абортами ($p<0,001$). Частота самопроизвольного выкидыша в 1- и во 2-группе составила 7,1: 7,3% соответственно, при этом достоверность во второй группе по отношению к контролю не выявлена ($p>0,05$). У пациенток третьей группы 68% беременностей завершились родами, количество беременностей на одну пациентку в среднем составило – 4,5. Также 26,4% беременностей закончились искусственным прерыванием.

Частота неразвивающейся беременности больше выявлялась у пациенток 1-группы, при этом в 2,7 раза выше чем в 3-группе 3 - 1,5% и в 1,6 раза выше чем во 2-группе 5 - 2,6%. У женщин контрольной группы неразвивающейся беременности в анамнезе не было выявлено.

Одним из ведущих нарушений репродуктивной функции у женщин с миомой матки и аденомиозом является бесплодие. Продолжительность бесплодия составляла от 2 до 17 лет.

Больше всего бесплодие выявлено у пациенток второй группы – 21,3±5,9 ($p<0,01$). Из них первичное бесплодие наблюдалось у 4 (36,4%) пациенток, вторичное бесплодие 7 (63,6%) пациенток. Среди них у одной пациентки в анамнезе наблюдалось и первичное, и вторичное бесплодие.

В 1-группе бесплодие выявлено у 15 (20%) пациенток. При этом первичное бесплодие выявлено у 9 (60%), а вторичное бесплодие у 6 (40%)

пациенток. Среди них у двоих пациенток в анамнезе наблюдалось и первичное, и вторичное бесплодие.

6 (13,9%) пациенток 3-группы также страдали бесплодием. Как и в группе с изолированным аденомиозом, у женщин с миомой матки вторичное бесплодие (66,7%) доминировало над первичным (50%). У одной женщины выявлено и первичное, и вторичное бесплодие.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование, у 1/3 больных также дополнительно проведены доплерометрические исследования кровотока в сосудах вокруг и внутри миоматозных узлов и очагов аденомиоза, а также маточных артерий при диффузном аденомиозе. При ультразвуковом исследовании оценивали наличие миоматозных узлов в матке с указанием их размеров, количества, топографии и вида, а также наличие аденомиозных очагов. При доплерометрии определяли наличие сосуда питающего узел, скорость кровотока и индекс резистентности (ИР) вокруг и внутри миоматозных и аденомиозных узлов, а также в маточных артериях при диффузном аденомиозе. Это позволило дифференцировать миому матки от аденомиоза, установить тип узла (простой или пролиферирующий).

При цветовом доплеровском сканировании выявлено высокая сосудистая сопротивляемость маточной артерии и её ответвлений к яичнику. При аденомиозе 2- и 3-степени выявлено повышение резистентности кровотока в маточных артериях от 0,85 до 0,93. ИР в радиальных артериях 0,67-0,78.

У 64% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы матки с аденомиозом, и у 36% пациенток выявлено сочетание простого типа миоматозных узлов с аденомиозом. При пролиферирующей миомы четко определялся сосуд питающий узел и множество мелких сосудов вокруг узла, индекс резистентности (ИР) определяемый в таких сосудах, колебался от 0,40 до 0,53. При простой миоме небольших размеров до 2 см в диаметре внутри узла кровотоков не определялся, крупные питающие узел сосуды не определялись. ИР был выше (от 0,60 до 0,82), что свидетельствовало о его низком кровоснабжении. Часто определялись аваскулярные узлы.

Лечение проводилось в зависимости от выявленной патологии. При изолированной миоме назначали улипристал-ацетат 5 мг (УПА) в течение 3-х месяцев не менее 2-х курсов по 3 месяца с двух месячным перерывом, при аденомиозе – диеногест 2 мг в течение 6 месяцев непрерывно. При сочетанной форме миомы и аденомиоза лечение начинали с диеногеста в течение 6 месяцев непрерывно, затем назначали УПА в течение 3-х месяцев. Результаты лечения в течение 6-8 месяцев показали, что у большинства пациенток (112 пациенток - 81,2%) наступала нормализация цикла, боли исчезали. У одной трети больных с бесплодием после окончания лечения наступила беременность.

Среди пациенток позднего репродуктивного возраста по разным причинам была произведена гистерэктомия (у 12%). Наиболее частой причиной гистерэктомии у них были кровотечения на фоне субмукозной миомы матки или сочетания миомы с аденомиозом – 89%. Альгоменорея, симптом нарушения функции соседних органов и быстрый рост узлов встречались гораздо реже (2%). У 3% пациенток репродуктивного возраста проведена миомэктомия по поводу бесплодия после проведения курса УПА.

Таким образом, высокая частота сочетания миомы матки и аденомиоза, крайне негативно влияет на репродуктивную и менструальную функции, снижает качество жизни пациенток. Важно уточнить клинкоморфологический вариант миомы (простой или пролиферирующий узел), особенности и характер аденомиоза (очаговая или диффузная форма), выраженность процесса васкуляризации, а также наличие гиперпластических изменений эндометрия. Это позволяет правильно подобрать эффективный курс лечения, особенно при сочетанной форме заболевания.

Выводы. Отягощенный соматический анамнез является фактором риска развития гиперпластических заболеваний. Сочетанные формы миомы матки и аденомиоза имеют более выраженную клиническую картину, чаще осложняются бесплодием, что приводит к снижению качества жизни пациенток. Комплексное обследование и лечение этих заболеваний позволяет восстановить менструальную и детородную функции женщин в 33% случаев, и улучшает качество жизни женщин в 87% случаев.

Литература

15. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016, т. 5. - №2 - С.59-66.]
16. Шрамко С.В., Гуляева Л.Ф., Баженова Л.Г., Левченко В.Г. Миома матки и аденомиоз: молекулярная характеристика по экспрессии генов стероидных рецепторов. Акушерство и гинекология №4,2018. С. 58-63.
17. Biomed Res Int. 2017;2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470. Epub 2017 Nov 6. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. Vlahos NF1, Theodoridis TD2, Partsinevelos GA3.
18. Cardozo E.R., Clare A.D., Banks N.K., Henne M.B. Treestimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States // Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 3: 211-219.;
19. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase lib study / Nieman LK, Blocker W, Nansel T et al. // Fertil Steril 2011 ;95(2):767-772.

20. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S., Willett W.C., Missmer S.A., Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177(5):420-30.
21. *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):337-45. doi: 10.1093/humrep/deq311. Epub 2010 Nov 28. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. Liu X(1), Nie J, Guo SW.
22. *J Cell Mol Med.* 2014 Jul;18(7):1358-71. doi: 10.1111/jcmm.12300. Epub 2014 Apr 24. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. Huang TS(1), Chen YJ, Chou TY, Chen CY, Li HY, Huang BS, Tsai HW, Lan HY, Chang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, Chao KC, Lee CC, Yang MH.
23. *PregLem.* Data on file:PGL4001 Ulipristal acetate Investigator's Brochure. Edition 7.2013.;
24. *Reprod Sci.* 2017 Mar;24(3):369-375. doi: 10.1177/1933719116657192. Epub 2016 Jul 20. Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis. Carrarelli P(1), Yen CF(2)(3)(4), Funghi L(1), Arcuri F(1), Tosti C(1), Bifulco G(5), Luddi A(1), Lee CL(3)(6), Petraglia F(1).
25. Stewart E.A. Summary of product characteristics. Esmya 5mg tablets, www.medicines.org.uk. *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 471-473.
26. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):471-9. doi: 10.1002/uog.8900. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Exacoustos C(1), Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D.
27. Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea / Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J. et al.// Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). *J Reprod Med Endocrinol* 2013; 10: Sonderheft 1: 82-101.
28. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I) / Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. // *N Engl J Med* 2012; 366: 5:409-420. [http: www.nejm.org](http://www.nejm.org).