

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

Оценка эффективности пролонгированного применения медикаментозных средств у пациенток с миомой матки

С.П. Синчихин^{1, 2}, О.Г. Магакян¹, Е.С. Синчихина¹¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия;² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Миома матки относится к наиболее часто встречающимся гинекологическим заболеваниям. Научно-практический интерес представляют сведения о действии лекарственных препаратов, которые используются у пациенток с лейомиомой.

Цель. Провести клинико-лабораторно-инструментальную оценку 5-летнего применения у пациенток с миомой матки микронизированного орального контрацептива, содержащего эстроген-гестаген, внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы и модулятора прогестероновых рецепторов.

Материал и методы. Пациентки от 21 года до 40 лет были разделены на 3 группы в зависимости от предложенной терапии. В 1-ю группу вошли 42 женщины с размерами узлов миомы матки, не превышающими 2 см. Пациенткам был рекомендован комбинированный оральный контрацептив, состоящий из этинэстрадиола (20 мкг) и дезогестрела (150 мг), который они принимали в обычном режиме контрацепции: ежедневно по 1 таблетке в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Во 2-ю группу были включены 34 женщины, у которых миома матки сочеталась с аденомиозом, им была поставлена внутриматочная спираль, содержащая левоноргестрел. В 3-ю группу вошли 33 пациентки, у которых для уменьшения размеров узлов миомы матки использовали модулятор прогестероновых рецепторов: мифепристон в дозе 50 мг принимали ежедневно *per os* по 1 таблетке в день в течение трёх месяцев, затем — перерыв на три месяца, далее — повторный приём препарата в указанном режиме ещё три месяца. В течение года дважды применяли 3-месячный курс терапии указанным препаратом с двукратным перерывом. Пациенткам всех групп выполняли стандартный комплекс гинекологического клинико-лабораторно-инструментального обследования. При статистической обработке использовали программу Statistica 12.0.

Результаты. В 1-й группе у 80,9% пациенток отмечалось сохранение средних размеров узлов миомы матки на уровне начала приёма контрацептивных препаратов, у 16,7% — наблюдался рост (на 15%) миоматозных узлов, а их уменьшение (на 5%) — у 2,4% наблюдаемых. Во 2-й группе на фоне внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы увеличение (на 20–30%) размеров узлов лейомиомы через 5 лет произошло у 58,8% пациенток, сохранились стабильные размеры — у 35,3%, уменьшение (на 15%) размеров узлов наблюдалось только у 5,9% пациенток. В 3-й группе после 10 периодически повторяющихся 3-месячных курсов терапии мифепристоном (50 мг) уменьшение на 40–50% от первоначальных размеров узлов миомы матки произошло у 97,0% пациенток. В целом отмечены положительные эффекты и безопасность применения указанных препаратов у пациенток с лейомиомой.

Заключение. При длительном применении в большинстве случаев микродозированные пероральные контрацептивные средства стабилизируют размеры узлов миомы матки, а внутриматочная левоноргестрел-высвобождающая система предупреждает их интенсивный рост. Вместе с тем наилучший эффект, направленный на уменьшение размеров миоматозных узлов, наблюдался при применении препарата, относящегося к модуляторам прогестероновых рецепторов.

Ключевые слова: миома матки; мифепристон; внутриматочная левоноргестрел-высвобождающая система; микронизированные комбинированные оральные контрацептивы.

Как цитировать:

Синчихин С.П., Магакян О.Г., Синчихина Е.С. Оценка эффективности пролонгированного применения медикаментозных средств у пациенток с миомой матки // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 4. С. 470–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

Long-term pharmacotherapy in patients with uterine myoma: assessment of effectiveness

Sergey P. Sinchikhin^{1, 2}, Oganeg G. Magakyan¹, Ekaterina S. Sinchikhina¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Uterine myoma is one of the most prevalent gynecological diseases. Data concerning the effects of the medicinal agents used in patients with uterine leiomyomas, are both scientifically and practically important.

AIM: This study aims to assess the clinical, laboratory, and instrumental effectiveness of 5-year use of micronized oral contraceptive containing estrogen and progestogen, intrauterine levonorgestrel-releasing system and progesterone receptor modulator in patients with uterine myoma.

MATERIAL AND METHODS: Patients aged from 21 to 40 years old were assigned to 3 arms in accordance with the treatment regimen. Group 1 included 42 women with myomas ≤ 2 cm in diameter. These patients received combined oral contraceptive pills containing ethinylestradiol 20 mcg and desogestrel 150 mg according to the conventional contraceptive regimen, i.e. one pill daily, 21-day courses with following 7-day pauses. Group 2 included 34 women with uterine myoma and concomitant uterine endometriosis. In this group, the intrauterine devices containing levonorgestrel were inserted. Group 3 included 33 patients treated with the progesterone receptor modulator in order to reduce the diameter of uterine myomas. They received oral mifepristone at a dose of 50 mg daily for three months, followed by a 3-month pause and subsequent 3-month course of treatment. During the year, two cycles that included 3-month treatment course and 3-month treatment-free period, were repeated. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental gynecological examination. Statistical processing was performed in the basis of Statistica 12.0 software.

RESULTS: In Group 1, 80.9% of patients exhibited unchanged mean diameters of uterine myomas all over the course of treatment with contraceptive drugs, 16.7% of patients demonstrated growth of myoma (by 15%), while in 2.4% of patients myoma reduction (by 5%) was observed. In Group 2, the increase in the diameter of leiomyoma ranged from 20 to 30 percent was observed following the insertion of intrauterine levonorgestrel-releasing system in 58.8 percent of patients. In contrast, 35.3 percent of patients exhibited no change in myoma size, while a decrease by 15 percent was observed in only 5.9 percent of patients. In Group 3, 10 intermittent 3-month courses of mifepristone (50 mg) resulted in the reduction of uterine myoma by 40%–50% of the baseline diameter in 97.0% of patients. In general, the study drugs demonstrated beneficial effects and safety in patients with leiomyoma.

CONCLUSION: The long-term use of low-dose oral contraceptives generally leads in the stabilization of the size of uterine myomas, while intrauterine levonorgestrel-releasing system prevents their intensive growth. Nevertheless, the use of a drug belonging to the progesterone receptor modulator class, has proven to be the most effective approach to reducing the size of myomas.

Keywords: uterine myoma; mifepristone; intrauterine levonorgestrel-releasing system; micronized combined oral contraceptives.

To cite this article:

Sinchikhin SP, Magakyan OG, Sinchikhina ES. Long-term pharmacotherapy in patients with uterine myoma: assessment of effectiveness. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):470–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

Received: 04.05.2024

Accepted: 27.08.2024

Published online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

对子宫肌瘤患者长期使用药物的疗效评估

Sergey P. Sinchikhin^{1,2}, Oganeg G. Magakyan¹, Ekaterina S. Sinchikhina¹¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

摘要

背景。子宫肌瘤是最常见的妇科疾病之一。研究治疗子宫平滑肌瘤患者所使用药物的作用具有重要的科学和实践意义。

研究目的。对使用含雌激素-孕激素的微粉化复方口服避孕药、左炔诺孕酮释放宫内系统及孕激素受体调节剂治疗子宫肌瘤患者的5年疗效进行临床、实验室及仪器评估。

材料与方法。研究对象为21至40岁的患者，根据推荐的治疗方案分为三组：1. 第一组（42名患者）：子宫肌瘤结节直径不超过2厘米，服用含炔雌醇（20 μg）和去氧孕烯（150 μg）的复方口服避孕药，每天服用1片，连续21天，之后停药7天，按照避孕常规使用；2. 第二组（34名患者）：患有子宫腺肌症和子宫肌瘤，使用含左炔诺孕酮的宫内节育器；3. 第三组（33名患者）：为缩小子宫肌瘤结节，使用孕激素受体调节剂米非司酮，每天口服50 mg，连续服用3个月后停药3个月，再次进行两轮同样方案的治疗，每年完成两个周期。所有患者均接受标准的妇科临床、实验室及仪器检查。数据统计分析采用Statistica 12.0软件。

结果。第一组：80.9%的患者结节大小保持稳定，16.7%的患者出现结节增长（平均增长15%），2.4%的患者结节缩小（平均缩小5%）。第二组：使用左炔诺孕酮释放宫内系统后，58.8%的患者结节增长（20–30%），35.3%的患者结节大小保持稳定，仅5.9%的患者结节缩小（15%）。第三组：经过10个3个月周期的米非司酮治疗后，97.0%的患者结节大小减少40–50%。总的来说，这些药物在治疗子宫平滑肌瘤患者中显示出良好的效果和安全性。

结论。长期使用微剂量口服避孕药在大多数情况下可稳定子宫肌瘤结节大小，左炔诺孕酮释放宫内系统可预防结节的快速生长。然而，最佳效果体现在使用孕激素受体调节剂（米非司酮）时，显著缩小了结节大小。

关键词：子宫肌瘤；米非司酮；左炔诺孕酮释放宫内系统；微粉化复方口服避孕药。

引用本文：

Sinchikhin SP, Magakyan OG, Sinchikhina ES. 对子宫肌瘤患者长期使用药物的疗效评估. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):470–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog631635>

收到: 04.05.2024

接受: 27.08.2024

发布日期: 12.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Миома матки относится к часто встречающимся гинекологическим заболеваниям, которые, по нашим данным, имеют 4% женщин в возрасте до 21 года, 31% — в возрасте 21–40 лет, 65% — в возрасте 40–50 лет. При этом в среднем репродуктивном возрасте лейомиома матки может сочетаться в 21% случаев с бесплодием, в 27% — с невынашиванием беременности, в 29% — с дисфункцией яичников [1].

В настоящее время принято считать, что миома матки — это доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [2]. Моноклональность означает, что формирование узла миомы матки происходит от одной первично трансформированной, мутантной клетки миометрия (миоцита) [3].

Так как миома матки не имеет злокачественного потенциала, с биологической точки зрения она обречена на гибель, то есть инволюцию. При этом жизненный цикл миоматозного узла можно разделить на четыре фазы: первая — пролиферативная фаза, происходит рост узла за счёт синтеза внеклеточного матрикса, избыточно в сравнении с интенсивностью ангиогенеза; вторая фаза — прогрессирующий избыток миоцитов отдаляет их от кровеносных сосудов и возникает интерстициальная ишемия; третья фаза — прогрессирует клеточная дегенерация и наступает атрофия миоцитов; четвёртая фаза — в результате дистрофического коллапса трансформированная клетка гибнет. При этом клеточная смерть первично изменённого миоцита лейомиомы матки называется термином «инаноз» (inaposis, от англ. inanition — истощение) [3, 4].

Абсолютно точные причины развития миомы матки остаются неизвестными, несмотря на то что специальная научная литература содержит много информации, имеющей отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии данной доброкачественной опухоли [1–4]. При этом очень важным в уточнении этиологии и понимании патогенеза лейомиомы матки является установление причины не только формирования, но и развития опухоли.

Отмечено, что рост миомы матки наблюдается не только во время беременности, но и в лютеиновую фазу менструального цикла [5]. Установлено также, что 90% клеток пролиферирующих миом матки содержат активные рецепторы прогестерона [6]. При этом в ткани лейомиомы прогестерон усиливает пролиферацию, тормозит апоптоз и активирует ангиогенез [3]. Следовательно, клинические наблюдения и научные исследования свидетельствуют о том, что эндогенный прогестерон может быть важным стимулятором роста миомы матки [1, 3, 5, 6].

Широкое распространение ультразвукового метода исследования позволяет выявлять узлы миомы матки до выраженных клинических проявлений заболевания,

в том числе и у женщин, которые планируют в будущем реализацию детородной функции. При этом нужно учитывать, что в течение всего репродуктивного периода будет наблюдаться тенденция к увеличению размеров узлов миомы матки с разной интенсивностью в определённые периоды жизни под влиянием эпигенетических факторов [1–3].

По данным зарубежных авторов, самый быстрый рост наблюдается у интрамуральных узлов размером до 20 мм, а медленнее всего растут субмукозные узлы среднего размера [7]. При этом выжидательная тактика может приводить к развитию таких миоматозных узлов, которые могут стать причиной бесплодия, осложнённого течения беременности и родов [1–4]. Поэтому к современным тенденциям относят активную тактику ведения больных, подразумевающую применение медикаментозных средств и выполнение органосохраняющих операций.

Выбор тактики ведения пациенток с миомой матки, желающих сохранить свою детородную функцию, должен быть строго индивидуальным и учитывать не только размеры, локализацию и количество узлов, но и возраст, репродуктивный анамнез, паритет родов, сопутствующую гинекологическую и соматическую патологию и др. [1–3].

Мы придерживаемся мнения, что для пациенток до 35 лет с размерами узлов не более 20 мм предпочтительным для стабилизации роста миомы матки будет являться приём микродозированных комбинированных оральных контрацептивов с долей эстрогенного компонента 20 мкг [1–3, 8].

У ранее рожавших пациенток с сопутствующим аденомиозом, обильными менструациями и узлами миомы, не деформирующими полость матки, для уменьшения клинических симптомов заболевания и стабилизации роста лейомиомы может быть использована внутриматочная левоноргестрел-высвобождающая система [1–3, 8].

Для более сложной категории пациенток, с множественными и относительно большими (до 6,5 см) размерами узлов, а также откладывающими деторождение на неопределённо долгое время, целесообразным и патогенетически обоснованным будет являться назначение в пролонгированном режиме препарата мифепристон, относящегося к модулятору прогестероновых рецепторов. Одним из фармакологических действий указанной группы препаратов является блокирование в узлах миомы матки рецепторов к прогестерону, то есть гормону, который, как ранее было отмечено, усиливает пролиферацию, тормозит апоптоз и активирует ангиогенез в ткани матки [1, 3, 5, 9].

Среди модуляторов прогестероновых рецепторов в настоящее время в нашей стране разрешён к применению на практике для консервативного и длительного лечения пациенток с миомой матки препарат, содержащий в одной таблетке мифепристон в дозе 50 мг.

Следует отметить, что мифепристон, в отличие от эндогенного прогестерона, обладает в 10 раз более высокой способностью связываться с прогестероновыми

рецепторами на матке [5, 8]. Главным механизмом действия мифепристона является образование стабильных димеров рецепторов прогестерона на уровне эндометрия и миометрия, не обладающих прогестагеновой активностью [2, 3, 8]. Важно отметить, что мифепристон не влияет на минеральную плотность костной ткани и не вызывает вегетососудистых реакций, так как сывороточный уровень эстрадиола остается на значениях, соответствующих фолликулиновой фазе [1, 3, 9].

В ряде исследований было доказано антипролиферативное, проапоптотическое, антифибринолитическое действие мифепристона на миоматозные узлы, а также показана их способность снижать в миоме матки экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста [5, 6, 9].

Цель исследования. Провести клинико-лабораторно-инструментальную оценку 5-летнего применения у пациенток с миомой матки микроинформированного орального контрацептива, содержащего эстроген-гестаген, внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы и модулятора прогестероновых рецепторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под проспективным наблюдением находились 108 женщин с миомой матки. Возраст пациенток — от 21 до 40 лет, средний возраст — $28,2 \pm 2,9$ года.

Критерии исключения из исследования: возраст до 21 года и старше 40 лет; наличие показаний для оперативного лечения и противопоказаний для назначения лекарственных средств для консервативной терапии миомы матки; отсутствие возможности регулярного и длительного гинекологического врачебного наблюдения.

Критерии включения пациенток в исследование: репродуктивный возраст от 21 до 40 лет; отсутствие показаний для оперативного лечения лейомиомы; отсутствие противопоказаний и информированное согласие пациентки для назначения рекомендуемых препаратов; планирование реализации детородной функции в будущем; регулярное периодическое проведение ультразвукового исследования и гинекологического консультирования.

В зависимости от предложенного применения медикаментозных средств пациентки были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 42 женщины с размерами миоматозных узлов, не превышающих 2 см, которым был рекомендован для контрацепции и профилактики прогрессирующего роста миоматозных узлов приём микроинформированного орального контрацептива, состоящего из этинэстрадиола (20 мкг) и дезогестрела (150 мг). Препараты пациентки принимали в обычном режиме контрацепции: ежедневно по 1 таблетке в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом.

Во 2-ю группу вошли 34 женщины, у которых миома матки сочеталась с аденомиозом, им была поставлена внутриматочная спираль, содержащая левоноргестрел.

В 3-ю группу вошли 33 женщины, у которых для уменьшения размеров и стабилизации роста узлов миомы матки использовали в качестве консервативной терапии модулятор прогестероновых рецепторов — препарат, содержащий мифепристон в дозе 50 мг. Указанный препарат пациентка принимала ежедневно *per os* по 1 таблетке в течение 3 мес., затем делался перерыв на 3 мес., далее — повторный приём препарата в указанном режиме ещё на 3 мес. В течение 12 мес. дважды применялся 3-месячный курс терапии указанным препаратом с двухкратным перерывом.

Пациентки находились под наблюдением 5 лет. Определённый временной период был обусловлен допустимой длительностью использования внутриматочного контрацептива и сопоставимостью указанного времени наблюдения по отношению ко всем пациенткам. Обязательный плановый консультативный осмотр в первый год проводился через 1, 3, 6 и 12 мес., затем — через 2, 3, 4 и 5 лет от начала наблюдения.

Проводили стандартное клиническое и лабораторное обследование. Выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, при этом основное внимание обращали на линейный размер (наибольший диаметр) узлов миомы матки, особенно доминирующего узла. Кроме того, у всех пациенток определяли объём матки, который вычисляли по формуле Brunn: $(\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота}) \times 0,457$.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12.0, SPSS Statistics. Для показателей рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку среднего, 95% доверительный интервал. Доверительный интервал относительной частоты бинарных признаков рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки 1-й группы были более молодого возраста, имели более благоприятный репродуктивный анамнез и у них значительно реже встречалась соматическая патология, которая не являлась противопоказанием для приёма контрацептивных средств (табл. 1).

Среди пациенток 2-й группы достаточно часто встречались те, кто имел в анамнезе инструментальное выскабливание слизистой матки по поводу искусственного аборта, выкидыша, неразвивающейся беременности или внутриматочной гинекологической патологии (полип, гиперплазия и др.). Следует отметить, что вероятнее всего механическая травматизация слизистой матки в период ранее проведённых внутриматочных хирургических вмешательств и являлась основной причиной развития аденомиоза у пациенток этой группы (см. табл. 1).

Особенностью пациенток 3-й группы являлось то, что они были более старшего возраста и у них чаще

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток трёх групп исследования**Table 1.** Clinical characteristics of patients assigned to the study groups

Параметр Parameter	1-я группа Group 1 (n=42)	2-я группа Group 2 (n=34)	3-я группа Group 3 (n=33)
Возраст, лет (M±m) / Age, years (M±m)	27,5±3,5	33,1±3,2	34,3±2,7
Нарушения менструального цикла, абс. (%) Menstrual disorders, abs. (%)	15 (35,7)	14 (41,2)	13 (39,4)
Нарушения менструального цикла, абс. (%) Menstrual disorders, abs. (%):			
– <i>opsomenorrhoea</i> , <i>proiomenorrhoea</i>	11 (73,3)	4 (26,7)*	3 (23,1)*
– <i>hypermenorrhoea</i> , <i>polymenorrhoea</i>	4 (26,7)	12 (85,7)*	10 (76,9)*
– <i>algodysmenorrhoea</i>	13 (86,7)	11 (85,7)	5 (38,5)*
Репродуктивный анамнез, абс. (%) Reproductive history, abs. (%):			
– роды вагинальные/роды абдоминальные vaginal delivery/abdominal delivery	12 (28,6)/6 (14,3)	21 (61,8)*/13 (38,2)*	13 (39,4)/3 (9,1)
– беременности ранее не было nulligravida	24 (57,1) 8 (19,0)	—	17 (51,5) 11 (33,3)
– инструментальное внутриматочное вмешательство по поводу акушерско-гинекологической патологии invasive intrauterine intervention due to the obstetric or gynecological disorders		32 (94,1)*	
Хронические экстрагенитальные заболевания, абс. (%) Chronic extragenital diseases, abs. (%)	7 (16,7)	11 (32,4)	21 (63,6)*
Длительность заболевания (лейомиома матки), лет (M±m) Duration of disease (uterine leiomyoma), years (M±m)	Неизвестна Unknown	6,2±2,6	9,1±3,1

* Статистическая достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении указанного параметра с пациентками из 1-й группы.* Statistically significant difference ($p < 0.05$) vs. Group 1.

встречались неосложнённые хронические экстрагенитальные заболевания. При этом среди них одинаково часто встречались женщины, ранее имевшие беременность и роды, а также те, у которых не было беременностей, но которые планировали реализацию детородной функции в будущем (см. табл. 1).

Следует отметить, что во всех группах с одинаковой частотой встречались пациентки с нарушениями менструальной функции (см. табл. 1). Однако характер дисфункции был разным. У пациенток 1-й группы чаще встречались нарушения в виде удлинения (*opsomenorrhoea*) или укорочения (*proiomenorrhoea*) менструального цикла, тогда как у пациенток 2-й и 3-й групп чаще наблюдались обильные (*hypermenorrhoea*) и продолжительные (*polymenorrhoea*) менструальные выделения. С одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах встречались пациентки с болезненными менструациями (*algodysmenorrhoea*).

Для пациенток 1-й группы обнаружение узлов миомы матки в большинстве случаев являлось сонографической (ультразвуковой) диагностической находкой. Пациентки других групп знали о наличии узлов миомы матки. Однако какие-либо профилактические терапевтические действия, направленные на предупреждение увеличения размеров миомы матки, не проводились. При этом

наиболее длительный период пассивного наблюдения за миомой матки отмечался у пациенток 3-й группы (см. табл. 1).

Для 30,9% пациенток 1-й группы понадобилось определённое (от 1 до 3 мес.) время для адаптации организма к приёму контрацептивов, содержащих эстроген-гестаген, и для прекращения таких нежелательных эффектов, как тошнота, слабость, снижение либидо и др. (рис. 1).

Некоторые (20,5%) пациентки 2-й группы отмечали, что после установления внутриматочной гормональной системы у них чаще стали возникать рецидивы влагалищных дисбиотических нарушений (см. рис. 1).

Небольшое (15,2%) количество пациенток 3-й группы отмечало, что на фоне начала приёма антигестагенного препарата у них появлялись слабость и быстрые колебания психоэмоционального настроения (см. рис. 1). Однако дополнительное применение в дни приёма мифепристона (50 мг) препаратов растительного происхождения, воздействующих на психоэмоциональную сферу, эффективно устраняло указанные симптомы. При этом важно отметить, что перечисленные и поддающиеся фитокоррекции симптомы не являлись причиной для отказа пациентки от продолжения рекомендованной консервативной терапии с применением препарата, относящегося к модулятору прогестероновых рецепторов.

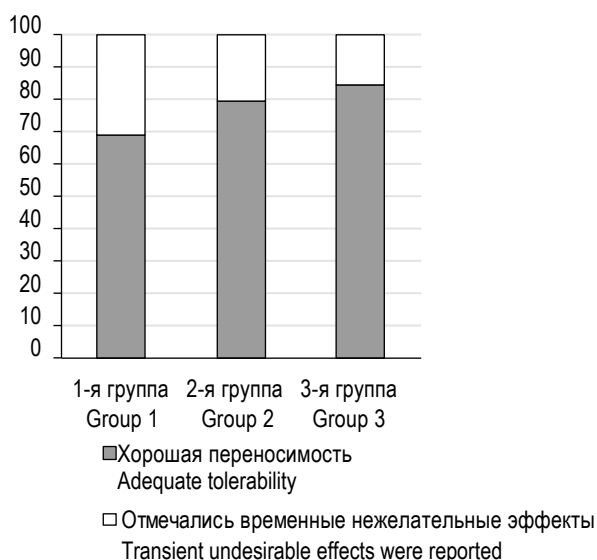


Рис. 1. Переносимость используемых медикаментозных средств у наблюдаемых пациенток с миомой матки, %.

Fig. 1. Study drug tolerability in patients with uterine myoma, %.

У пациенток всех групп, которые изначально имели железодефицитные состояния, на фоне проводимой терапии происходило постепенное (в течение 3–6 мес.) повышение уровня гемоглобина без дополнительного приёма противоанемических препаратов. Безусловно, что это произошло из-за снижения кровопотери при уменьшении объёма менструально-подобных выделений.

Изменений в биохимическом анализе крови у пациенток всех групп на фоне применения перечисленных препаратов не наблюдали.

Значения гемастазиограммы у небольшого (14,2%) количества пациенток 1-й группы незначительно менялись в пределах физиологически допустимых значений в первые 1–3 мес. приёма комбинированных оральных контрацептивов. В последующем изменений в данном лабораторном анализе у этих пациенток мы не наблюдали.

Пациентки 1-й и 2-й групп положительно отнеслись к уменьшению объёма менструально-подобных выделений и устранению дисменореи.

Пациентки 3-й группы до начала терапии были предупреждены, что на фоне приёма препарата, относящегося к группе модуляторов прогестероновых рецепторов, могут наблюдаться скудные или полностью прекращаться менструально-подобные выделения, а потому к развитию опсоили аменореи они относились спокойно. Важно отметить, что терапия препаратом, содержащим мифепристон 50 мг, с началом менструального цикла позволяла предупредить развитие гиперпластических процессов эндометрия у всех пациенток на протяжении периода наблюдения.

Две (4,8%) пациентки из 1-й группы были вынуждены прекратить приём микродозированных оральных контрацептивов по причине зафиксированного увеличения (в 2–2,5 раза) размеров миоматозных узлов через 6 и 12 мес. Незначительное (10–15%) увеличение размеров

узлов миомы матки при приёме микродозированных контрацептивов наблюдалось ещё у 5 (11,9%) женщин с изначально малыми их размерами. Уменьшение размеров узлов только на 5% наблюдалось у 1 (2,4%) пациентки из этой группы. Однако нужно отметить, что у большинства (80,9%) пациенток 1-й группы средние размеры узлов сохранились на уровне начала приёма контрацептивных препаратов (рис. 2).

Несмотря на общие положительные клинические изменения, которые наблюдались на фоне применения внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы, тенденция к увеличению размеров узлов миомы матки сохранялась у большинства (58,8%) пациенток. При этом размеры миоматозных узлов у пациенток этой группы в среднем увеличились от первоначальных к концу 5-летнего периода наблюдения на 20–30%. Стабильные размеры узлов наблюдались у 12 (35,3%) пациенток 2-й группы, а незначительное (на 15,0%) уменьшение размеров узлов — только у 2 (5,9%) женщин (см. рис. 2).

У подавляющего числа пациенток 3-й группы в течение 3-месячного курса приёма препарата, содержащего мифепристон 50 мг, отмечалось уменьшение размеров узлов, при этом в последующие 3 мес. лекарственного перерыва наблюдалась стабилизация роста узлов миомы матки. Однако у 1 (3,0%) пациентки из данной группы на фоне первого 3-месячного курса приёма указанного лекарственного средства не наблюдалось уменьшения размеров миомы матки, а потому эта пациентка была выведена из проспективного исследования. В целом в данной группе пациенток через 5 лет после повторяющихся курсов терапии мифепристоном (в дозе 50 мг) уменьшение от первоначальных размеров узлов миомы матки произошло на 40–50% (см. рис. 2). При этом нужно отметить, что уменьшенные размеры миоматозных узлов до клинически малозначимых снижали риск развития неблагоприятных условий для развития акушерских осложнений у этой группы пациенток в будущем.

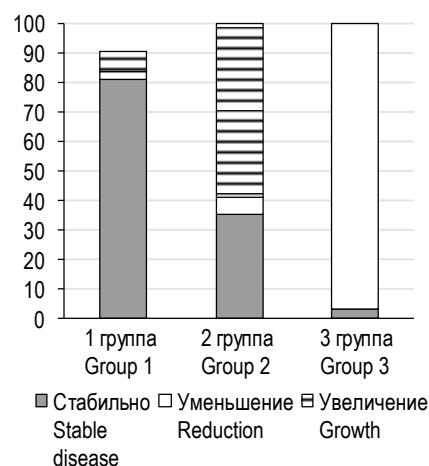


Рис. 2. Изменение размеров миоматозных узлов у наблюдаемых пациенток, %.

Fig. 2. Change in the diameter of myomas in the study patients, %.

Таблица 2. Результаты сонографии матки в период 5-летнего наблюдения за пациентками с миомой, $M \pm m$; 95% ДИ**Table 2.** The results of sonography of the uterus during a 5-year follow-up of patients with uterine myoma, $M \pm m$; 95% CI

Период наблюдения Observation period	Максимальный линейный размер доминирующего миоматозного узла, см Maximum linear size of the dominant myomatous node (cm)			Объём матки, см ³ Uterine volume (cm ³)		
	1-я группа Group 1 (n=40)	2-я группа Group 2 (n=34)	3-я группа Group 3 (n=32)	1-я группа Group 1 (n=40)	2-я группа Group 2 (n=34)	3-я группа Group 3 (n=32)
Перед началом терапии Before starting therapy	1,70±0,25; 1,2–2,0	3,70±0,60; 3,1–5,1	4,80±0,40*; 3,7–6,5	4,30±0,30; 4,1–4,5	5,50±0,25*; 4,8–6,9	7,10±0,30*; 6,2–9,2
Через 1 мес. After 1 month	1,60±0,32; 1,1–2,0	3,70±0,60; 3,2–5,1	4,70±0,30; 3,7–6,5	4,30±0,50; 4,1–4,5	5,50±0,30; 4,8–6,9	7,00±0,40; 6,1–9,1
Через 3 мес. After 3 month	1,65±0,28; 1,1–2,1	3,70±0,40; 3,2–5,1	4,50±0,55; 3,4–6,2	4,40±0,40; 4,1–4,6	5,60±0,50; 4,9–6,9	6,70±0,52; 5,8–8,3
Через 6 мес. After 6 month	1,69±0,21; 1,1–2,0	3,69±0,45; 3,2–5,2	4,50±0,60; 3,4–6,2	4,41±0,30; 4,1–4,6	5,70±0,30; 4,9–7,0	6,70±0,28; 5,8–8,3
Через 1 год After 1 year	1,70±0,31; 1,2–2,0	4,20±0,35; 3,3–5,3	4,20±0,45; 3,2–6,0	4,42±0,52; 4,1–4,7	6,10±0,55; 5,1–7,1	6,30±0,41; 5,5–7,9
Через 2 года After 2 years	1,68±0,29; 1,1–2,1	4,30±0,58; 3,3–5,3	3,90±0,50; 3,1–5,9	4,45±0,43; 4,1–4,7	6,40±0,40; 5,2–7,1	5,90±0,26; 5,3–7,6
Через 3 года After 3 years	1,66±0,32; 1,1–2,1	4,40±0,39; 3,4–5,3	3,70±0,35; 3,0–5,6	4,50±0,36; 4,1–4,7	6,50±0,25; 5,2–7,2	5,50±0,45; 5,2–7,5
Через 4 года After 4 years	1,67±0,30; 1,2–2,0	4,50±0,60; 3,6–5,4	3,50±0,40; 3,0–5,6	4,50±0,38; 4,1–4,7	6,70±0,36; 5,3–7,2	5,30±0,25; 5,2–7,5
Через 5 лет After 5 years	1,75±0,15; 1,1–2,0	4,60±0,45; 3,7–5,4	3,20±0,25*; 2,9–5,3	4,50±0,40; 4,1–4,8	6,90±0,30*; 5,4–7,3	5,20±0,30*; 5,0–7,4

Примечание: М — среднее арифметическое значение; m — ошибка среднего арифметического значения; ДИ — доверительный интервал; * статистическая достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении значений у пациенток конкретной группы до начала и через 5 лет наблюдения.

Note: M — arithmetic mean; m — mean error; CI — confidence interval; * statistical significance of differences ($p < 0.05$) when compared before and after 5 years of follow-up.

Так как некоторые пациентки по вышеуказанным причинам были выведены из исследования, общая оценка влияния 5-летнего лечебно-профилактического лечения проведена у 40, 34 и 32 пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные подтверждают сведения других авторов о том, что при размерах узлов миомы матки до 2 см длительный приём гормональных контрацептивов, содержащих 20 мкг этинэстрадиола и 150 мг дезогестрела, в большинстве случаев не способствует их росту [9].

Несмотря на значительное улучшение клинического состояния пациенток с миомой матки и аденомиозом на фоне применения внутриматочной гормональной системы, данная консервативная терапия не предупреждает рост миоматозных узлов.

В настоящей работе показано, что относительно длительное применение препарата, содержащего

мифепристон 50 мг (десять 3-месячных курсов), является не только безопасным, но способствует тенденции к постоянному курсовому (ежегодному) уменьшению размеров узлов миомы матки. Однако нужно понимать, что ожидать необходимого клинического эффекта от консервативной терапии можно только при размерах узлов миомы матки, не превышающих 6–6,5 см [1, 10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных проведённого проспективного исследования показал целесообразность представленного персонализированного подхода к ведению пациенток с миомой матки, которые откладывают деторождение на относительно долгий срок. В большинстве случаев микродозированные пероральные контрацептивные средства стабилизируют размеры узлов миомы матки, а внутриматочная левоноргестрел-высвобождающая система предупреждает их интенсивный рост. Наилучший лечебный эффект, направленный на уменьшение

размеров миоматозных узлов, наблюдается при применении препарата, относящегося к модуляторам прогестероновых рецепторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.П. Синчихин — наблюдение за пациентками, анализ клинических данных, написание и редактирование текста статьи; О.Г. Магакян — наблюдение за пациентками, сбор клинических данных, Е.С. Синчихина — сбор и анализ литературных источников. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию медицинских данных.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках комплексной работы на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Астраханского государственного

медицинского университета, проведение исследования согласовано экспертной комиссией данного высшего учебного заведения (выписка из протокола № 131 от 26.07.2021 г.).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. S.P. Sinchikhin provided patient supervision, analyzed clinical data, wrote and edited the manuscript; O.G. Magakyan provided patient supervision, collected clinical data; E.S. Sinchikhina performed search and analysis of literature sources. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Publication informed consent. All patients enrolled into the study signed the necessary voluntary informed consent forms, confirming their willing to participate in the study and allowing to publish their medical data.

Ethical Statement. The study was performed as a part of a teamwork at the Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Medicine, Astrakhan State Medical University. The study was approved by the expert committee of this institution (extract from the protocol No. 131 dated by 26 July 2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Магакян С.Г. Алгоритм лечебно-профилактической тактики ведения пациенток с миомой матки // Гинекология. 2015. Т. 17, № 3. С. 4–8. EDN: ULEAEF
2. Абакарова П.Р., Абубакиров А.Н., Агаджанова А.А., и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. EDN: WONPUZ
3. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение: информационный бюллетень. Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2014.
4. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Кнышева И.Г., и др. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии // Российский медицинский журнал. 2014. Т. 20, № 1. С. 42–47. EDN: RWIMCX
5. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология. 2011. Т. 13, № 3. С. 12–18. EDN: NYADNB
6. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е., Абышова В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 113–117. EDN: PIIDFF
7. Mavrelou D., Ben-Nagi J., Holland T., et al. The natural history of fibroids // Ultrasound Obstet Gynecol. 2010. Vol. 35, N 2. P. 238–242. doi: 10.1002/uog.7482
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Контрацепция у больных миомой матки // РМЖ. 2002. Т. 10, № 4. С. 213–215.
9. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки // Фарматека. 2010. № 14. С. 18–30. EDN: MWPMRB
10. Маринкин И.О., Хачатрян С.М., Бабичев В.К., и др. Миомэктомия при абдоминальном родоразрешении: клинические особенности и исходы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023. Т. 22, № 3. С. 38–44. EDN: HDEKHQ doi: 10.20953/1726-1678-2023-3-38-44
11. Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллин Ф.И. Современные подходы к тактике ведения беременности при миоме матки // Медицинский вестник Юга России. 2023. Т. 14, № 2. С. 44–51. EDN: CZZMPD doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-44-51

REFERENCES

1. Sinchikhin SP, Mamiev OB, Magakan SG. Algorithm of therapeutic and prophylactic tactics of conducting patients with uterine myoma. *Gynecology*. 2015;17(3):4–8. EDN: ULEAEF
2. Abakarova PR, Abubakirov AN, Agadzhanova AA, et al. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) EDN: WONPUZ
3. Radzinsky VE, Totchiev GF. Uterine fibroids: a course on organ preservation: newsletter. Moscow: Editorial office of the journal Status Praesens; 2014. (In Russ.)
4. Dobrokhotova YuE, Kapranov SA, Knysheva IG, et al. The embolization of uterine arteries in obstetrics and gynecology. *Russian Medicine*. 2014;20(1):42–47. EDN: RWIMCX

5. Samoilova TE. Drug treatment of uterine leiomyoma with antigestagens: opportunities and prospects. *Gynecology*. 2011;13(3):12–18. (In Russ.) EDN: NYADNB
6. Tikhomirov AL, Ledenkova AA, Bataeva AE, Abyshova VG. Progesterone receptor antagonists in the structure of complex organ-saving treatment of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2012;(5):113–117. EDN: PIIDFF
7. Mavrellos D, Ben-Nagi J, Holland T, et al. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(2):238–242. doi: 10.1002/uog.7482
8. Tikhomirov AL, Lubnin DM. Contraception in patients with uterine myoma. *RMG*. 2002;10(4):213–215. (In Russ.)
9. Kareva EN. Mifepristone and uterine fibroids. *Farmateka*. 2010;(14):18–30. (In Russ.) EDN: MWPMRB
10. Marinkin IO, Khachatryan SM, Babichev VK, et al. Myomectomy during cesarean delivery: clinical features and outcomes. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(3):38–44. EDN: HDEKHQ doi: 10.20953/1726-1678-2023-3-38-44
11. Fatkullin IF, Orlov YuV, Fatkullin FI. Modern approaches to the management of pregnancy in uterine myoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):44–51. EDN: CZZMPD doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-44-51

ОБ АВТОРАХ

***Синчихин Сергей Петрович**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 414000, Астрахань, ул. Букинская, д. 121;
ORCID: 0000-0001-6184-1741;
eLibrary SPIN: 8225-2239;
e-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Магакян Оганес Геворкович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8344-9310;
eLibrary SPIN: 9417-8951;
e-mail: og-magakyan@mail.ru

Синчихина Екатерина Сергеевна, студентка;
ORCID: 0000-0002-3949-4349;
eLibrary SPIN: 5119-1348;
e-mail: es.sinchikhina@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Sergey P. Sinchikhin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 121 Bakinskaya Str., 414000 Astrakhan, Russia;
ORCID: 0000-0001-6184-1741;
eLibrary SPIN: 8225-2239;
e-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Oganes G. Magakyan, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8344-9310;
eLibrary SPIN: 9417-8951;
e-mail: og-magakyan@mail.ru

Ekaterina S. Sinchikhina, Student;
ORCID: 0000-0002-3949-4349;
eLibrary SPIN: 5119-1348;
e-mail: es.sinchikhina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author