

СОЧЕТАНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ И ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ



М.Б. ЗАПОРОЖЧЕНКО

д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, заведующая гинекологическим отделением Одесского областного клинического медицинского центра
ORCID: 0000-0003-1450-9708

А.В. СИДОРЕНКО

аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, врач акушер-гинеколог Одесского ОКМЦ
ORCID: 0000-0002-4673-2819

Д.Ю. ПАРУБИНА

аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, врач акушер-гинеколог Одесского ОКМЦ
ORCID: 0000-0002-8289-1673

Контакты:

Запорожченко Марина Борисовна
Одесский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1
65082, Одесса, Ольгиевская, 4
тел.: +38 (067) 483 96 95
e-mail: maremarina99@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание к проблеме эндометриоза со стороны клиницистов и исследователей обусловлено не только неуклонным ростом частоты данной патологии, но и ее коморбидностью с доброкачественными опухолями матки. Практикующий врач нередко сталкивается с сочетанием эндометриоза и лейомиомы матки, требующим комплексного подхода к ведению пациенток.

В литературе представлено много данных, касающихся распространенности отдельно миом и эндометриоза. Лейомиома (фибромиома, миома) – самая распространенная тазовая опухоль, поражающая 20–25% женщин репродуктивного возраста. 50% лейомиом вызывают беспокоящие симптомы – аномальные маточные кровотечения (АМК), хроническую тазовую боль и симптомы сдавливания [1, 2]. От 5 до 10% пациенток с бесплодием имеют миому матки в качестве одной выявленной причины infertility [3]. Эндометриоз выявляют у 10–50% женщин репродуктивного возраста. Характерные симптомы и последствия – дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, бесплодие [4].

В этом обзоре на данных литературы и собственном материале сделана попытка проследить закономерности течения сочетанной патологии матки – эндометриоза и лейомиомы, а также обозначить современные тенденции в хирургическом и медикаментозном лечении этой сложной категории пациенток.

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРЕДЕЛАХ ОДНОЙ МАТКИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

При поиске в базах данных обнаружено несколько публикаций, посвященных коморбидности эндометриоза и миоматоза. Одна из масштабных работ датирована 1994 г. и подготовлена большой группой итальянских авторов [5]. Исследование проводилось с мая 1991 по июнь 1992 г. на базе 23 отделений акушерства и гинекологии в разных городах Италии. Обследовано 3 684 женщины без диагноза эндометриоза, которые обращались в клиники по разным причинам, требовавшим хирургического вмешательства. 660 женщин (средний возраст – 31 год) поступили в клиники с целью стерилизации, 409 (средний возраст – 32 года) страдали хронической тазовой болью,

1 880 (средний возраст – 42 года) имели диагноз лейомиомы и 257 (средний возраст – 33 года) – доброкачественные кисты яичников. В процессе вмешательств перед хирургами ставилась задача тщательно исследовать таз на наличие эндометриоза. По результатам исследования заболевание было обнаружено у 30% пациенток, поступивших для стерилизации, у 12% пациенток с лейомиомой, у 45% пациенток с хронической тазовой болью и у 35% в группе женщин с опухолевидными образованиями яичников.

В 2011 г. финские авторы из университетского госпиталя Оулу опубликовали результаты исследования, в задачи которого входило изучение частоты сочетанной патологии эндометриоза и лейомиомы, а также их влияния на фертильность [6]. Исследование проводили в трех группах пациенток с разными показаниями к хирургическим вмешательствам. Первую группу составили пациентки с симптомным эндометриозом (n = 182), вторую – с симптомными лейомиомами (n = 240). Контрольную группу составили бессимптомные пациентки, которые поступали для лапароскопической стерилизации (n = 183). В результате среди пациенток с эндометриозом лейомиома была выявлена в 25,8% случаев. Эндометриоз был обнаружен у 19,3% пациенток с симптомными лейомиомами и у 5,5% женщин контрольной группы. Как лейомиомы, так и эндометриоз независимо друг от друга ассоциировались с субфертильностью.

Самая свежая публикация по проблеме сочетанной патологии за 2016 г. принадлежит специализированному Центру малоинвазивной и роботизированной хирургии Стенфордского университета в Пало-Альто (Калифорния, США). Задачей исследования являлось изучение частоты сосуществования гистологически подтвержденного эндометриоза с симптомной лейомиомой [7]. С 2011 по 2015 г. обследовали 208 женщин с симптомной лейомиомой матки без предварительного диагноза эндометриоза. Набор жалоб и симптомов включал АМК, бесплодие, хроническую тазовую боль; 20,7% женщин сообщили о диспареунии, 21,2% отмечали дизурические явления, 21,2% – желудочно-кишечные симптомы, включая запоры и диарею во время менструаций. Пациенткам выполняли лапароскопическую миомэктомию (71,6%)

или гистерэктомии (28,3%), в том числе в пяти случаях – с применением роботизированной операционной платформы. Особенностью техники операций было использование усовершенствованной эндоскопической камеры, которая позволяла более детально визуализировать эндометриодные поражения. Участки, вызывающие подозрение на эндометриоз при лапароскопической съемке, были устранены и подвержены гистологическому исследованию.

По результатам исследования у всех пациенток гистологически подтвердился диагноз лейомиомы. У 87% во время операции был обнаружен эндометриоз. Из 27 пациенток, у которых эндометриоз не был найден во время лапароскопии, у 9 диагностировали внутренний эндометриоз матки (аденомиоз) по итогам гистологического исследования. Только 13% пациенток имели в изолированном виде лейомиому. Пациентки с сочетанной патологией были в среднем на 4 года моложе, чем пациентки только с лейомиомой. В возрастной группе от 30 до 39 лет преобладал эндометриоз (56%), в группе от 40 до 49 лет его частота снижалась до 40%. Эндометриоз после 50 лет диагностировали только в 0,038% исследуемых случаев, и ни у одной из трех пациенток старше 60 лет. Пациентки возрастной группы до 40 лет с преобладанием эндометриоза чаще были не рожавшими, чем пациентки только с лейомиомой (68% против 38%). АМК и боль отмечали 78% пациенток в группе «эндометриоз + миома» и 38% в группе с изолированной лейомиомой. Кровотечения в сочетании с бесплодием отмечали у 19% женщин с сочетанной патологией и только у 0,04% в группе с изолированной лейомиомой. Все остальные симптомы также чаще проявлялись в группе больных с сочетанной патологией, чем в общей когорте: диспареуния – у 81%, нарушения мочеиспускания – у 69%, гастроинтестинальные симптомы – у 92% участниц исследования.

Для клинической оценки тяжести заболевания применялась 4-стадийная классификация эндометриоза Американской ассоциации репродуктивной медицины [8]. Наличие эндометриоза 1–2 стадий у пациенток с миоматозными узлами диаметром менее 4 см было отмечено в 9,5% случаев, 3–4 стадии эндометриоза при тех же размерах узлов встречались гораздо чаще – до 30% случаев (различия достоверны; $p = 0,0009$).

Необходимо добавить, что единственным недостатком этого исследования является предвзятость при включении пациенток, поскольку центр, в котором оно проводилось, является специализированным (третичным) по лечению эндометриоза. Поэтому сами авторы признают, что их данные о распространенности эндометриоза, возможно, выше, чем в общей популяции.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИКИ ОНМЕДУ

Мы провели анализ патологии тела матки после 113 последовательных гистерэктомий за период с 2013 по 2015 г. (табл. 1). В результате гистологического исследования операционного материала от пациенток с диагнозом симптомной миомы в 84% случаев была подтверждена лейомиома, а в 26,5% случаев миома сочеталась с аденомиозом. Лейомиома без аденомиоза была выявлена у 27% пациенток, а аденомиоз без лейомиомы – у 11,5%.

Нами были отобраны гистологические образцы материала, полученного в результате 30 лапаротомических гистерэктомий от пациенток разного возраста с сочетанной патологией. Из исследования были исключены пациентки с гиперпластическими процессами в эндометрии, доброкачественными образованиями яичников и быстрорастущими (пролиферирующими) миомами. Все миомы в исследовании соответствовали гистологической классификации «простая лейомиома» (шифр по Международной классификации онкологических заболеваний 8890/0). Основными жалобами пациенток были АМК и хроническая тазовая боль. При обследовании часто выявляли сопутствующую умеренную анемию с показателями гемоглобина 80–90 г/л. Для дальнейшего анализа пациентки были разделены на три группы: 1) с преобладанием поражения матки лейомиомой, 2) с преобладанием поражения матки аденомиозом; 3) с равным поражением аденомиозом и миомами. Критериями распределения по группам служили клинические проявления, локализация, размеры и форма миом, а также форма и степень распространения аденомиоза.

Анализ морфологического соотношения объемов поражения матки показал преобладание лейомиомы в 33,3% случаев, преобладание аденомиоза – в 26,7% случаев и преобладание лейомиомы со значительным влиянием аденомиоза – в 40% случаев (табл. 1). По формам аденомиоз распределился следующим образом: диффузная форма – 50%, диффузно-очаговая – 33%, диффузно-узловая – 10%.

В группе пациенток, у которых по клинико-морфологической оценке превалировало поражение матки миомами, они характеризовались многоузловым поражением с наличием субмукозных узлов крупных размеров (более 5 см). Во всех случаях аденомиоз выявлялся в диффузной форме и не более 1 степени распространения.

В группе пациенток с клинико-морфологическим преобладанием аденомиоза миомы характеризовались разнообразием форм и размеров: одиночные интрамуральные или субмукозные размерами до 3 см либо множественные мелкие интрамуральные и субмукозные до 1–2 см. Узлы были расценены как клинически малозначимые, то есть наличие только таких узлов не могло объяснить имевшуюся у

Таблица 1. Результаты гистологического исследования операционного материала после гистерэктомий, абс. ч. (%)

Год	Выполнено гистерэктомий	Аденомиоз	Аденомиоз в сочетании с узлами миометрия	Лейомиома	Лейомиома особых гистологических форм	Лейомиоматоз	Всего с узлами в миометрии
2013	28	3	9	5	4	2	25
2014	39	4	9	12	7	-	31
2015	46	6	12	14	10	3	39
Всего	113	13 (11,5)	30 (26,5)	31 (27)	21 (18,6)	5 (0,4)	95 (84)

пациенток симптоматику. Таким формам поражения лейомиомой соответствовало разнообразие форм аденомиоза 2–3 степени (табл. 2), который в основном и определял клинику заболевания.

В третьей группе женщин преобладали множественные узлы миомы с собственной клинической значимостью, в том числе субмукозные, а также диффузно-очаговая форма аденомиоза, которая оказывала существенное влияние на течение сопутствующей патологии.

По результатам наблюдений сделаны следующие выводы:

- ❖ при наличии у пациенток многоузлового поражения, миом крупных размеров или с субмукозным расположением узлов, коморбидный аденомиоз не оказывает значительного влияния на клиническое течение миомы;
- ❖ при наличии мелких одиночных интрамуральных или субсерозных узлов, мелких субмукозных узлов клиника симптомных миом определяется поражением аденомиозом диффузно-узловой и диффузно-очаговой форм 2–3 степени.

Обсуждая представленные выше данные зарубежных авторов и собственных наблюдений сочетанной патологии матки, можно сделать еще ряд важных выводов для практики:

- 1) эндометриоз может быть более распространенным, чем считалось ранее;
- 2) эндометриоз – «хамелеон», который «маскируется» клиническими симптомами под лейомиому, причем из-за значительного совпадения симптомов часто трудно понять, какая патология ответственна за жалобы пациентки;
- 3) эндометриоз в сочетании с лейомиомой «навязывает» сочетанной патологии более тяжелое клиническое течение;
- 4) пациентки с симптомными миомами подвержены более высокому риску развития эндометриоза.

ТЕНДЕНЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ

Миома матки и эндометриоз по-прежнему часто становятся поводами для гистерэктомии. К радикальной операции прибегают не только для удаления крупных узлов миомы, но и в случае их множественной локализации, даже если размеры каждого образования невелики. Гистерэктомия – радикальный метод лечения тяжелого аденомиоза с интенсивным болевым синдромом и кровотечениями у женщин с реализованными репродуктивными планами.

В последние годы растет количество сообщений о долгосрочных отрицательных последствиях гистерэктомии. К ним относятся опущение органов малого таза, стрессовое недержание мочи, дисфункция кишечника, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака почки. Принимая во внимание то, что сочетанная доброкачественная патология матки чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, ставящих вопрос о беременности, а также растущее желание современных женщин сохранить матку и качество жизни, органосохраняющие операции следует считать приоритетными [9].

Пока продолжается изучение и внедрение новых методик (криодеструкция миомы, эмболизация маточных артерий, абляция миом фокусированным ультразвуком и др.), в гинекологической практике среди органосохраняющих вмешательств по-прежнему приоритетное место занимает миомэктомия, выполняемая абдоминальным, лапаро- или гистероскопическим доступом. При хирургическом лечении миомы у пациенток репродуктивного возраста всегда следует помнить о высокой вероятности наличия коморбидного эндометриоза. Особенно легко его можно пропустить во время лапаротомии, поскольку невозможно полностью визуализировать задний тупик, яичниковую связку и широкие связки в мельчайших подробностях.

В работе канадской группы представлены данные о высокой частоте образования спаек после миомэктомии: в 94% случаев после разрезов по задней стенке и в 55% случаев при разрезах по передней стенке. Авторы рекомендуют проводить через 6 недель после миомэктомии смотровую лапароскопию и лизирование спаек [10]. Мы предлагаем дополнить операцию прицельным осмотром таза на предмет эндометриоза, поскольку при лапароскопии достигается оптимальная визуализация эндометриодных очагов.

ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ

Задачами медикаментозной терапии на этапе до операции, в послеоперационном периоде и как самостоятельного метода лечения является купирование симптомов (боль, кровотечения) и сохранение качества жизни пациентки с возможностью реализации репродуктивной функции. Поскольку и миоматоз, и эндометриоз являются гормо-

Таблица 2. Характеристики поражения матки у 30 пациенток с сочетанной патологией

Преобладание лейомиомы, абс. ч. (%)	Преобладание аденомиоза, абс. ч. (%)	Преобладание лейомиомы со значительным влиянием аденомиоза, абс. ч. (%)
10 (33,3)	8 (26,7)	12 (40)
Характеристики миом (абс. ч.)		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Одиночный интрамуральный узел до 6 см (1) ❖ Одиночный субмукозный узел 2,8 см (1) ❖ Множественные узлы, в том числе субмукозные, до 8 см (5) ❖ Множественные интрамуральные и субсерозные узлы до 5 см (3) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Одиночный интрамуральный узел до 3 см (3) ❖ Одиночный субмукозный узел 1 см (1) ❖ Множественные интрамуральные или субмукозные узлы до 2 см (4) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Одиночный интрамуральный узел до 5 см (1) ❖ Одиночные субмукозные узлы до 2 см (3) ❖ Множественные узлы, в том числе субмукозные, до 5 см (3) ❖ Множественные субсерозные и интрамуральные узлы до 5 см (5)
Форма эндометриоза (абс. ч.)		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Диффузная (10) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Диффузно-очаговая (5) ❖ Диффузно-узловая (1) ❖ Узловая (1) ❖ Диффузная (1) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Диффузно-очаговая (4) ❖ Диффузная с наличием фокусов в миоматозных узлах (3) ❖ Диффузно-узловая (2) ❖ Диффузная (2) ❖ Узловая (1)

нозависимыми заболеваниями, главенствующие позиции в лечении занимают гормональные препараты. Арсенал средств, которые изучаются в исследованиях и применяются на практике для лечения сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки, включает следующие группы препаратов:

- комбинированные оральные контрацептивы (КОК);
- левоноргестрел-выделяющие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС);
- диеногест;
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ);
- селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат (УПА)).

Перед врачом всегда стоит задача выбора, поэтому необходимо понимать сильные и слабые стороны того или иного препарата для получения адекватного клинического ответа в сочетании с максимальной безопасностью.

КОК, помимо их прямого назначения (предупреждения нежелательной беременности), используют в лечении многих гинекологических заболеваний, однако для терапии миомы матки и эндометриоза они не зарегистрированы. КОК подавляют овуляцию, уменьшая объемы менструальных кровопотерь и обеспечивая купирование боли. Обзор 608 исследований связи приема КОК с риском развития эндометриоза, 18 из которых были отобраны для мета-анализа, завершился выводом, что применение КОК при пролиферативных процессах матки может приводить к задержке хирургической оценки заболевания в связи со временным подавлением симптомов [11].

Левоноргестрел, выделяемый в микродозах из внутриматочной системы в ткань эндометрия, снижает чувствительность эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывая значимое антипролиферативное действие. Сильными сторонами ЛНГ-ВМС являются экономическая эффективность (нахождение в полости матки 5 лет), уменьшение кровопотери без воздействия на динамику роста миом. Отрицательные стороны – контрацепция, когда в ней нет необходимости, и отсутствие показаний для лечения аденомиоза и миом, в связи с чем могут возникать юридические вопросы, связанные с применением не по показаниям. Кроме того, при использовании ЛНГ-ВМС возможны нерегулярные кровотечения и мажущие выделения в начале лечения. ЛНГ-ВМС имеет относительное противопоказание при миомах с деформацией полости матки. Кроме того, есть данные о негативном влиянии прогестагеновых контрацептивов на овариальный резерв. Это следует учитывать при лечении женщин с исходно сниженным овариальным резервом, имеющих репродуктивные намерения в будущем [12].

Применение диеногеста для лечения эндометриоза патогенетически обосновано его антипролиферативным, противовоспалительным и антиангиогенным эффектами. Диеногест эффективно уменьшает явления дисменореи, диспареунии, при хорошей переносимости облегчает связанную с эндометриозом хроническую тазовую боль, что важно для длительной терапии [13]. Однако побочным эффектом могут быть прорывные маточные кровотечения

(как и на фоне приема других прогестагенов), особенно в первые 3 месяца лечения. Также следует принимать во внимание, что прогестины могут индуцировать пролиферацию в узлах миомы, стимулируя их рост [14]. Диеногест зарегистрирован для лечения эндометриоза, но не имеет показания для лечения миомы матки.

Агонисты ГнРГ (например, трипторелин, лейпрорелин), подавляя выработку гонадотропных гормонов гипофиза, оказывают выраженный антиэстрогенный эффект и вызывают значительное уменьшение размеров узлов миомы. Эта группа препаратов имеет зарегистрированные показания: лечение эндометриоза I–IV стадии, а также фибромиомы матки, однако в последнем случае – лишь перед хирургической операцией. Их эффективность подтверждена многочисленными исследованиями и мета-анализами [15]. К отрицательным сторонам относятся выраженные симптомы медикаментозной менопаузы (приливы у 67% женщин, головная боль, депрессия), кратковременный эффект уменьшения размеров лейомиомы (через 3 месяца после прекращения терапии объем опухоли возвращается), ограничение сроков применения до 6 месяцев из-за эффекта потери минеральной плотности костной ткани [16]. Поскольку медикаментозная менопауза длится ровно столько, сколько продолжают инъекции аГнРГ, а сроки применения ограничены побочными эффектами, их используют в основном для подготовки к хирургическому удалению миом. В то же время пациентки с сочетанием эндометриоза и миомы обычно нуждаются в длительных и повторных курсах лечения.

УПА – мощный селективный модулятор активности прогестероновых рецепторов (СМПР) [17]. Поскольку прогестерон – основной стимулятор роста миоматозных узлов, блокирование рецепторов к нему является патогенетически обоснованным путем уменьшения размеров опухоли. Исследования на клеточных культурах продемонстрировали антипролиферативные, антифибротические и проапоптотические эффекты УПА в отношении клеток лейомиомы и его нейтральность в отношении нормальных клеток миометрия [18]. Кроме того, УПА оказывает антипролиферативное действие на эндометрий, что может объяснять его свойство индуцировать аменорею. Точный механизм влияния на эндометрий еще не установлен. Известно, что УПА вызывает ановуляцию, аменорею и снижает уровень простагландинов, что приводит к купированию боли, в том числе в ткани, пораженной эндометриозом [19]. Таким образом, УПА обладает значительным потенциалом в лечении сочетанной патологии, поскольку одновременно влияет на рост миом и на пролиферацию эндометрия, облегчает симптомы миоматоза и эндометриоза. При этом у СМПР отсутствует эффект снижения минеральной плотности костной ткани, характерный для агонистов ГнРГ.

С 2016 г. УПА в Украине имеет два зарегистрированных показания: для предоперационной терапии и для курсовой терапии при умеренных и тяжелых симптомах миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста. Данные показания основываются на результатах 3 фазы серии исследований (PEARL I, PEARL II, PEARL III, PEARL IV), степень доказательности А1 [20, 21, 22].

Лечение эндометриоза пока не входит в показания для приема УПА. На фоне его приема концентрация эстрадиола сохраняется на уровне средней фолликулиновой фазы (60–100 пг/мл), что находится вне «терапевтического окна» для лечения эндометриоза. Однако в настоящее время в США продолжается пилотное исследование III фазы по применению УПА в качестве терапии хронической тазовой боли, связанной с эндометриозом [23].

Подытоживая информацию о средствах медикаментозной терапии, необходимо отметить, что их выбор весьма ограничен, а применение для лечения сочетанной патологии матки обычно не входит в рамки официальных показаний, поскольку из всего перечня для лечения миомы и эндометриоза зарегистрированы только агНРГ, однако они имеют ограничение к длительному приему (табл. 3).

Благодаря уникальному сочетанию антигестагенного, антипролиферативного и селективного проапоптотического эффекта в отношении клеточного компонента лейомиом, СМПР УПА открывает многообещающую перспективу органосберегающей терапии миом. Кроме того, механизмы действия СМПР имеют патогенетическое обоснование в лечении коморбидного эндометриоза, и в настоящее время изучаются возможности клинического применения УПА по этому показанию. Пока же, ввиду отсутствия утвержденных алгоритмов лечения сочетанной патологии, сохраняет актуальность индивидуальный подход с комбинированием препаратов разных классов. В частности, хорошим примером последовательного курса медикаментозной терапии в сочетании с хирургическим лечением служит нижеприведенный клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 46 лет поступила в клинику ОНМедУ urgently со следующим диагнозом: «Пельвиоперитонит. Тубоовариальная опухоль слева. Нагноившаяся эндометриома слева, эндометриома правого яичника. Двусторонние пиосальпинксы. Эндометриоз маточных труб. Лейомиома матки интрамуральная; код по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) 3–4; по данным УЗИ мелкие узлы, самый крупный 2,5 см). Аденомиоз. Анемия умеренная (гемоглобин 90 г/л). Хронический сальпингоофорит».

В анамнезе – хроническая тазовая боль, АМК, дисменорея, аппендэктомия, через неделю осложнившаяся перитонитом, операция по поводу спаечной болезни, роды (2) посредством кесарева сечения и один аборт, а также неоднократные эпизоды воспалительных процессов.

Интраоперационно диагноз уточнился обнаружением нагноившейся эндометриомы и эндометриоза 2–3 стадии (яичника и маточных труб), а также спаечного процесса в малом тазу 2–3 степени с патологическими изменениями маточных труб 4 степени (пиосальпинксы). Ввиду категорического отка-

за пациентки от радикального вмешательства была выполнена операция в объеме иссечения старого послеоперационного рубца, сальпингоовариоадгезиолизиса, сальпингэктомии и овариоцистэктомии. Гистологически диагноз уточнился эндометриозом послеоперационного рубца. Течение послеоперационного периода – без осложнений. При выписке рекомендован к приему диеногест курсом 6 месяцев, однако через 3 месяца курс пришлось прекратить ввиду непрекращающейся меноррагии. Пациентка была переведена на УПА в режиме 5 мг в сутки. Через 8 дней прекратились кровянистые выделения. После 13 недель лечения на УЗИ визуализирована матка с очагом аденомиоза, но без признаков лейомиомы. Жалоб нет. Пациентка переведена на ВМС-ЛНГ с учетом отсутствия репродуктивных планов.

Результаты УЗИ данной пациентки до лечения и после 13-недельной терапии УПА представлены на рис. 1 и 2.

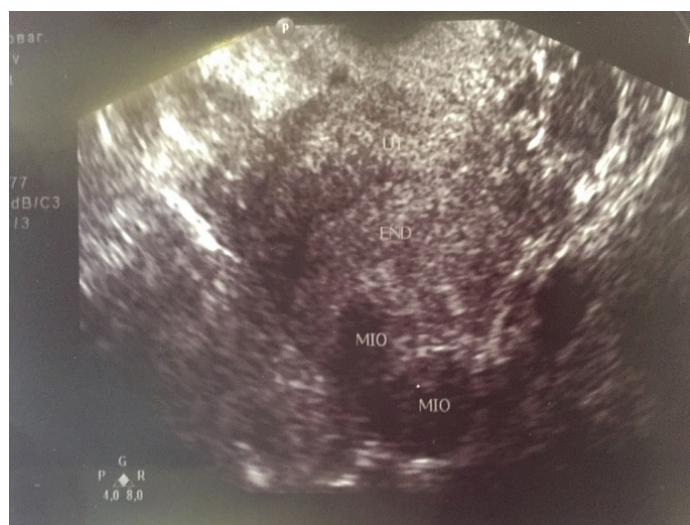


Рисунок 1. УЗИ пациентки до лечения
Визуализируются узлы миомы и очаги эндометриоза.



Рисунок 2. УЗИ пациентки после 13 недель терапии улипристалом
Полная редукция миомы.

Таблица 3. Миома и эндометриоз в показаниях к назначению гормональных препаратов

	КОК	аГНРГ	Диеногест	ЛНГ-ВМС	Улипристал
Миома	-	+	-	-	+
Эндометриоз	-	+	+	-	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить, что этиология и патогенез коморбидной патологии до конца не изучены, а трудности ведения пациенток с сочетанием доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки связаны со многими факторами – вариабельностью клинической картины и тяжести симптомов, сложностью дифференциальной диагностики без применения инвазивных методов, отсутствием надежных биохимических маркеров. Ключевое значение для таких пациенток имеют ранняя диагностика и правильный выбор органосохраняющих методик. В клинических исследованиях продолжается поиск оптимальной медикаментозной терапии. На сегодняшний день перспективы консервативного лечения миом связывают с применением СМГР улипристала, который продемонстрировал хорошие результаты контроля кровотечений и значительного уменьшения объемов опухоли при подготовке к операциям и в режиме терапии прерывистыми курсами. Разработка алгоритмов лечения с последовательным применением препаратов разных классов, например, длительный контроль пролиферации эндометрия с помощью ВМС-ЛНГ после

курса лечения миомы улипристалом, также представляется перспективной и требует дальнейшего изучения.

Приоритетными для клинициста в лечении сочетанной патологии должны быть те задачи, которые соответствуют потребностям, стремлениям пациентки и ее представлениям о качестве жизни:

- избавиться от симптомов заболевания;
- окончательно избавиться от патологии;
- избежать хирургической операции;
- радикально оперироваться;
- минимально принимать медикаменты или избежать их приема вовсе;
- осуществить репродуктивные намерения;
- минимизировать затраты на лечение;
- испытать минимальные побочные эффекты от терапии;
- восстановить трудоспособность;
- восстановить сексуальное здоровье.

Именно пациентка в конечном счете делает выбор в пользу того или иного метода лечения после получения подробных данных о соотношениях пользы и риска каждого из них в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borah, B.J., Nicholson, W.K., Bradley, L., Stewart, E.A. "The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women." *Am J Obstet Gynecol* 209.4 (2013): 319.e1–20.
2. Stewart, E.A. "Uterine fibroids." *Lancet* 357 (2001): 293–8.
3. Rackow, B.W., Arici, A. "Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first?" *Curr Opin Obstet Gynecol* 17 (2005): 225–31.
4. Nezhat, C., Nezhat, F., Nezhat, C. "Endometriosis: ancient disease, ancient treatments." *Fertil Steril* 98. Suppl 6 (2012): S1–62.
5. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. "Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study." *Hum Reprod* 9.6 (1994): 1158–62.
6. Uimari, O., Järvelä, I., Ryyänen, M. "Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together?" *J Hum Reprod Sci* 4.1 (2011): 34–8.
7. Nezhat, C., Li, A., Abed, S. "Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas." *JSLs* 20.3 (2016). DOI: 10.4293/JSLs.2016.00053
8. American Society for Reproductive Medicine. "Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis." *Fertil Steril* 67.5 (1996): 817–21.
9. Corona, L.E., Swenson, C.W., Sheetz, K.H., et al. "Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative." *Am J Obstet Gynecol* 212.3 (2015): 304.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.031
10. Carranza-Mamane, B., Havelock, J., Hemmings, R.; Reproductive endocrinology and infertility committee; Special Contributor. "The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility." *J Obstet Gynaecol Can* 37.3 (2015): 277–85.
11. Vercellini, P., Eskenazi, B., Consonni, D., et al. "Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod Update* 17.2 (2011): 159–70.
12. D'Arpe, S., Di Feliciano, M., Candelieri, M., et al. "Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review." *Reprod Biomed Online* 33.4 (2016): 436–48.
13. Резолюція експертної ради. Сучасні підходи до хірургічного та постхірургічного медикаментозного ведення пацієнток із ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – №2 (34). – С. 8–10.
- Resolution of Advisory Board. "Modern approaches to surgical and postsurgical medical management of patients with endometriosis." *Reproductive endocrinology* 2.34 (2017): 8–10.
14. Kim, J.J., Sefton, E.C. "The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma." *Mol Cell Endocrinol* 358.2 (2012): 223–31.
15. Lethaby, A., Vollenhoven, B., Sowter, M. "Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev* (2001): CD000547.
16. Stovall, T.G., Muneyyirci-Delale, O., Summit, R.L. Jr., Scialli, A.R. "GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 86 (1995): 65–71.
17. Gainer, E.E., Ulmann, A. "Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914." *Steroids* 68 (2003): 1005–11.
18. Yoshida, S., Ohara, N., Xu, Q., et al. "Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth." *Semin Reprod Med* 28 (2010): 260–73.
19. Spitz, I.M. "Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium." *Curr Opin Obstet Gynecol* 21 (2009): 318–24.
20. Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P., et al.; PEARL I Study Group. "Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery." *N Engl J Med* 366 (2012): 409–20.
21. Donnez, J., Tomaszewski, J., Vázquez, F., et al.; PEARL II Study Group. "Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med* 366 (2012): 421–32.
22. Donnez, J., Donnez, O., Matule, D., et al. "Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril* 105.1 (2016): 165–73. e4.
23. Ulipristal for Endometriosis-related Pelvic Pain, clinical trial. Available from: [http://clinicaltrials.gov], identifier: NCT02213081. Last accessed Sep 1, 2017.

СОЧЕТАНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ И ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Актуальность проблемы и современные возможности лечения

М.Б. Запороженко, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, зав. гинекологическим отделением Одесского ОКМЦ

А.В. Сидоренко, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, врач акушер-гинеколог Одесского ОКМЦ

Д.Ю. Парубина, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, врач акушер-гинеколог Одесского ОКМЦ

Эндометриоз и лейомиома в пределах одной матки – распространенная сочетанная патология. Согласно наблюдениям специализированных хирургических центров, частота обнаружения коморбидного эндометриоза у пациенток с симптомными миомами интраоперационно или при выполнении лапароскопии составляет от 20 до 87%.

По данным авторов статьи, в результате гистологического исследования операционного материала от пациенток с диагнозом симптомной миомы (113 гистерэктомий) в 26,5% случаев миома сочеталась с аденомиозом. Клинико-морфологический анализ показал, что при наличии у пациенток многоузлового поражения, миом крупных размеров или с субмукозным расположением коморбидный аденомиоз не оказывает значительного влияния на клиническое течение. Однако при наличии мелких одиночных интрамуральных или субсерозных узлов, а также мелких субмукозных узлов клиника симптомных миом определяется коморбидным аденомиозом диффузно-узловой и диффузно-очаговой форм 2–3 степени.

Таким образом, эндометриоз в сочетании с лейомиомой обуславливает более тяжелое клиническое течение сочетанной патологии. Пациентки с симптомными миомами подвержены повышенному риску развития эндометриоза, что необходимо учитывать при планировании хирургического лечения. Авторы статьи предлагают дополнять лапароскопическую миомэктомию прицельным осмотром таза на предмет эндометриоза, поскольку при лапароскопии достигается оптимальная визуализация эндометриодных очагов.

Выбор средств медикаментозной терапии для лечения сочетанной патологии матки ограничен. На сегодняшний день для лечения и миомы, и эндометриоза зарегистрированы только агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. Селективный модулятор прогестероновых рецепторов улипристала ацетат благодаря уникальному сочетанию антипролиферативного и избирательного проапоптотического эффекта в отношении клеточного компонента лейомиом открывает привлекательную перспективу органосохраняющей терапии миом. Кроме того, он оказывает фармакодинамические эффекты на эндометрий, включая антипролиферативный, что может найти место в лечении коморбидного эндометриоза. В настоящее время проводится клиническое исследование улипристала по этому показанию. Пока же, ввиду отсутствия утвержденных алгоритмов лечения сочетанной патологии, сохраняет актуальность индивидуальный подход с комбинированием препаратов разных классов.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, коморбидность, хирургическое лечение, медикаментозная терапия, улипристала ацетат.

ПОЄДНАННЯ ЛЕЙОМІОМИ ТА ЕНДОМЕТРІОЗУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Актуальність проблеми і сучасні можливості лікування

М.Б. Запороженко, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 ОНМедУ, зав. гінекологічним відділенням Одеського ОКМЦ

А.В. Сидоренко, аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, лікар акушер-гінеколог Одеського ОКМЦ

Д.Ю. Парубіна, аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, лікар акушер-гінеколог Одеського ОКМЦ

Ендометріоз та лейомиома в межах однієї матки – поширена поєднана патологія. Згідно зі спостереженнями спеціалізованих хірургічних центрів, частота виявлення коморбідного ендометріозу в пацієнток із симптомними міомами інтраопераційно або при виконанні лапароскопії становить від 20 до 87%.

За даними авторів статті, в результаті гістологічного дослідження операційного матеріалу від пацієнток з діагнозом симптомної міоми (113 гістеректомій) у 26,5% випадків міома поєднувалася з аденоміозом. Клініко-морфологічний аналіз показав, що за наявності в пацієнток багатовузлового ураження, міом великих розмірів або з субмукозним розташуванням коморбідний аденоміоз не чинив значного впливу на клінічний перебіг. Проте за наявності дрібних одиночних інтрамуральних або субсерозних вузлів, дрібних субмукозних вузлів клініка симптомних миом визначається коморбідним аденоміозом диффузно-вузлової та диффузно-вогнищевої форм 2–3 ступеня.

Таким чином, ендометріоз у поєднанні з лейомиомою зумовлює більш тяжкий клінічний перебіг поєднаної патології. Пацієнтки з симптомними міомами мають підвищений ризик розвитку ендометріозу, що необхідно враховувати при плануванні хірургічного лікування. Автори статті пропонують доповнювати лапароскопічну міомектомію прицільним оглядом таза на предмет ендометріозу, оскільки при лапароскопії досягається оптимальна візуалізація ендометріодних вогнищ.

Вибір засобів медикаментозної терапії для лікування поєднаної патології матки є обмеженим. На сьогоднішній день для лікування і міоми, і ендометріозу зареєстровані лише агоністи гонадотропін-релізінг гормону. Селективний модулятор прогестеронових рецепторів улипристала ацетат завдяки унікальному поєднанню антипроліферативного й вибіркового проапоптотичного ефекту по відношенню до клітинного компоненту лейомиом відкриває привабливу перспективу органозберігаючої терапії миом. Крім того, він справляє фармакодинамічні ефекти на ендометрій, в тому числі антипроліферативний, що може знайти місце в лікуванні коморбідного ендометріозу. Наразі триває клінічне дослідження улипристала за цим показанням. Поки ж, зважаючи на відсутність затверджених алгоритмів лікування поєднаної патології, зберігає актуальність індивідуальний підхід із комбінуванням препаратів різних класів.

Ключові слова: міома матки, ендометріоз, коморбідність, хірургічне лікування, медикаментозна терапія, улипристала ацетат.

CONCOMITANT ENDOMETRIOSIS AND LEIOMYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Problem overview and current treatment approaches

M.B. Zaporozhchenko, MD, assistant professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1 of Odesa National Medical University, head of Gynecology Department of Odesa Region Clinical Medical Centre

A.V. Sidorenko, postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1 of Odesa National Medical University, obstetrician gynecologist at the Odesa Region Clinical Medical Centre

D.Y. Parubina, postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1 of Odesa National Medical University, obstetrician gynecologist at the Odesa Region Clinical Medical Centre

Endometriosis and leiomyoma commonly co-exist inside one uterus. Specialized surgical centers report detection frequency of comorbid endometriosis during surgery or laparoscopy that varies from 20 to 87% in patients with symptomatic fibroids.

In authors practice the histological study of surgery samples from patients diagnosed with symptomatic fibroids (113 hysterectomies) revealed concomitant endometriosis in 26.5% cases. Clinical and morphological analysis showed that in patients with multiply fibroids, large volumes or submucous myomas comorbid adenomyosis doesn't interfere significantly with the clinic course. But in cases of small-size solitary intramural or subserous fibroids the clinic of symptomatic myomas is determined by the comorbid adenomyosis of diffuse-nodular or diffuse-lesion forms and 2–3 stages.

Thus, endometriosis associated with leiomyomas causes more severe course of comorbidity. Patients with symptomatic fibroids are exposed to higher risk of endometriosis development, which must be kept in mind when planning the surgery treatment. Authors propose to enhance laparoscopic myomectomy with target revision of pelvis to reveal possible endometriosis, because laparoscopy provides the best opportunity to visualization of endometriosis lesions.

The choice of pharmacotherapy of concomitant uterine pathology is limited. Gonadotropin-releasing hormone agonists is the only currently available group of drugs that labeled both for the treatment of endometriosis and fibroids. Selective progesterone-receptor modulator ulipristal acetate due to its unique antiproliferative and selective proapoptotic effect on the leiomyomas cellular component is very promising in the uterine-sparing therapy of myomas. In addition, it has pharmacodynamic effects on the endometrium, including antiproliferative effects that may contribute to the treatment of endometriosis. Clinical trial of ulipristal on this indication is ongoing (NCT02213081). For the present, in the absence of approved algorithms for the treatment of co-morbid pathology, the individual approach with combining preparations of different classes is relevant.

Keywords: uterine myoma, endometriosis, comorbidity, surgical treatment, pharmacotherapy, ulipristal acetate.