

МІОМА МАТКИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ: ДОСВІД МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

ВСТУП

Міома матки (ММ) – це моноклональне новоутворення, що розвивається з неопластичної клітини в тканині матки – міометрії [1]. Етіопатогенетичні аспекти виникнення міоми матки пов'язані з багатьма факторами і сьогодні ще не повністю вивчені. Але незаперечною є роль гормонів яєчників як тригерів проліферативної активності клітин пухлини [2–5].

Частота виникнення ММ у пацієнок раннього репродуктивного віку становить 20–30%, тоді як в пременопаузі, коли суттєво порушується баланс між естрогеном та прогестероном, цей показник сягає 70% [6–10].

У більшості пацієнок пізнього репродуктивного віку клінічний перебіг захворювання супроводжується больовим синдромом, матковими кровотечами, анемією [11–14], що, безумовно, негативно впливає на стан здоров'я жінки [15–17].

Радикальні операції на матці, які найчастіше робляться саме з приводу симптомної міоми [18–19], також не розв'язують проблему якості життя пацієнок [2, 20–21].

Варто також зазначити, що ризики розвитку лейоміосаркоми у жінок з ММ невисокі. Частота її виникнення становить 0,22–0,49%, але у пацієнок старше за 50 років цей показник зростає до 1% [22].

Наведені вище дані свідчать про необхідність пошуку ефективних, зокрема медикаментозних методів лікування ММ в жінок, які знаходяться в пременопаузальному періоді.

Лікування пацієнок повинно бути індивідуалізованим, з урахуванням симптомів, розмірів, локалізації вузлів, бажання жінки зберегти матку. Гормональна терапія, на думку автора статті, у жінок в пременопаузі є найбільш показаною, оскільки вона не тільки позитивно впливає на симптоматику даного захворювання, а й усуває гормональний дисбаланс в організмі й м'яко вводить пацієнку в менопаузу.

Прогестерон, як натуральний, так і синтетичний, подвійним чином впливає на ріст ММ. З одного боку, він збільшує синтез епідермального чинника росту, що стимулює збільшення міом; з іншого – також інгібує інсуліноподібний чинник росту типу 1, що приводить до пригнічення росту міоматоз-

них вузлів. Прогестогени також знижують експресію рецепторів до естрогену та прогестерону в міометрії, викликають атрофію ендометрія, що суттєво впливає на симптомність ММ [23, 24]. Особливу увагу серед інших прогестинів привертає дієногест – похідний нортестостерону без андрогенної та з певною антиандрогенною активністю. Йому притаманна потужна антипроліферативна дія щодо ендометрію, антиангіогенний і протизапальний ефекти. До переваг цього прогестогену відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин фолікула, що зростає, слабкий центральний ефект (інгібування рівня фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна. Це дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання прогестогенів для лікування ММ в жінок у пременопаузальному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спостереження охоплювало 42 пацієнки віком 45–50 років із ММ. Усі жінки були жительками міста. Менструації у пацієнок розпочалися в 12–15 років, стали регулярними протягом року. Вісім (19,0%) обстежених помічали порушення менструальної функції, у 34 (80,9%) – менструальний цикл був регулярний, 3 (7,1%) жінки в анамнезі мали консервативну міомектомію. 33 (78,6%) пацієнтки народжували, у 5 (11,9%) в анамнезі були тільки самовільні викидні чи аборти, у 4 (9,5%) осіб було діагностовано безпліддя.

Діагноз ММ у пацієнок був верифікований за даними клініко-інструментальних методів дослідження [25]. Критеріями виключення з числа обстежених були важкі екстрагенітальні захворювання у жінок та індивідуальна непереносимість препаратів. Ефективність терапії оцінювалася за даними клінічного та ультразвукового обстеження до та в динаміці лікування. Критеріями ефективності терапії була відсутність клінічної симптоматики, що підтверджувалася даними УЗД.



О.В. КРАВЧЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ВНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
ORCID: 0000-0001-8085-8637

Контакти:

Кравченко Олена Вікторівна
Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
58002, Україна, Чернівці, Театральна площа, 2
Тел.: +38 (03722) 4-44-01
Email: kravchenko.olena@bsmu.edu.ua

DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.53-56>

Усі хворі з діагностованою симптомною ММ отримували дієногест (препарат Вігест-КВ) у дозуванні 2 мг раз на день у безперервному режимі протягом року, з клінічним та ультразвуковим контролем кожні 3 місяці.

Статистичний аналіз виконувався за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювалася за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визначалися як істотні за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Обстеження та лікування здійснювалося лише після отримання інформованої згоди пацієнтки. Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 19.10.2023 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежених ММ були симптомними. 57,1% (24) пацієнток скаржилися на наявність аномальних маткових кровотеч, 42,9% (18) – на больовий синдром, у 9,5% (4) жінок відмічався частий сечопуск.

За результатами УЗД, відповідно до класифікації Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) від 2018 р., у 42,8% (18) хворих були виявлені вузли III–IV типу, у 54,8% (23) – II–V типу, у 2,4% (1) жінок – VI типу. У всіх обстежених виявлено два і більше вузлів. У переважній більшості 73,8% (31) пацієнток вузли локалізувалися на передній і задній стінці тіла матки, у 14,3% (6) були розташовані на дні, у 4,8% (2) – у ділянці ребра матки, у 7,1% (3) – у перешийку. Характер росту пухлин у всіх обстежених був нешвидкий. Загальний об'єм матки коливався в межах 95–202 см³. Величина ендометрія на 19–23 день менструального циклу становила 12–21 мм. У яєчниках у більшості пацієнток (64,3%) візуалізувалися кістозноподібні перетворення та визначалися ознаки кіст яєчників від 2,5 до 3,5 см у діаметрі.

Під час гістероскопічного та гістологічного досліджень у 11,9% (5) жінок виявлено поліп ендометрія, у 45,2% (19) – неатипову гіперплазію, у 42,8% (18) осіб патологій ендометрія не було виявлено.

Аналіз клінічної ефективності в динаміці лікування показав, що у пацієнток вже через 6 місяців терапії в понад 8 разів зменшилися скарги на кровотечі (лише 7,1% (3) жінок за період лікування мали один епізод кров'янистих виділень), помірний больовий синдром та порушення сечопуску спостерігалися лише у однієї (2,4%) пацієнтки (рис. 1). Через 12 місяців в 100% учасниць не було тазового болю та порушення функції сечового міхура. У однієї пацієнтки (2,4%) на восьмому місяці лікування були зафіксовані мазальні кров'янисті виділення протягом 2 днів.

Величина ендометрія суттєво зменшилась як через 6, так і через 12 місяців лікування, відповідно до 3,6–7 та 3,2–4,6 мм (рис. 2). Середні показники величини ендометрія також достовірно відрізнялись: до лікування – $15,2 \pm 0,6$ мм, через півроку – $4,8 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$), через рік – $3,9 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$).

Зазнав позитивних змін і загальний об'єм матки. У кожної пацієнтки він знизився в динаміці лікування на 10–40% (рис. 3). Через 12 місяців середній об'єм матки становив $108,5 \pm 3,1$ см³ порівняно з $156,3 \pm 4,3$ см³ до початку терапії ($p < 0,05$).

Під час УЗД яєчників встановлено, що у всіх жінок після року лікування або не візуалізувалися домінуючий фолікул та жовте тіло, або спостерігалися поодинокі антральні фолікули діаметром 2–6 мм.

Варто також зазначити, що у всіх пацієнток були відсутні ознаки естрогенового дефіциту. Побічної дії препарату виявлено не було.

Результати даного дослідження продемонстрували значне зменшення величини ендометрія, а також чіткі тенденції

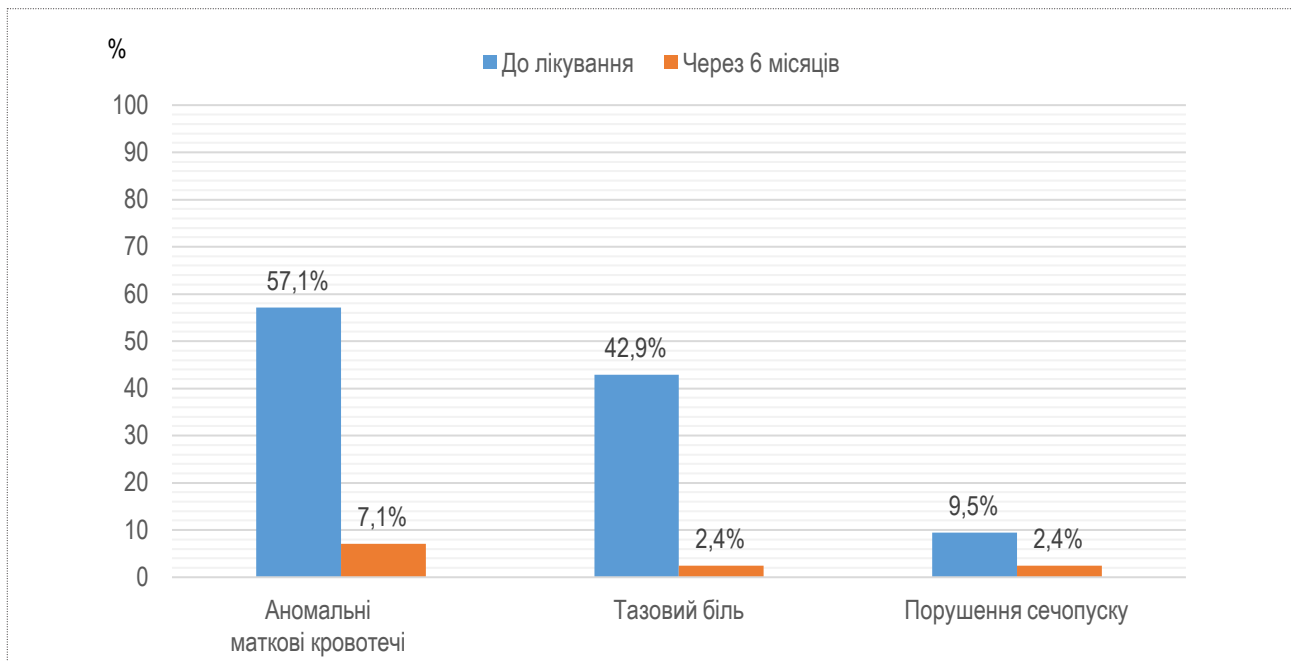


Рисунок 1. Аналіз клінічної ефективності запропонованої терапії, %

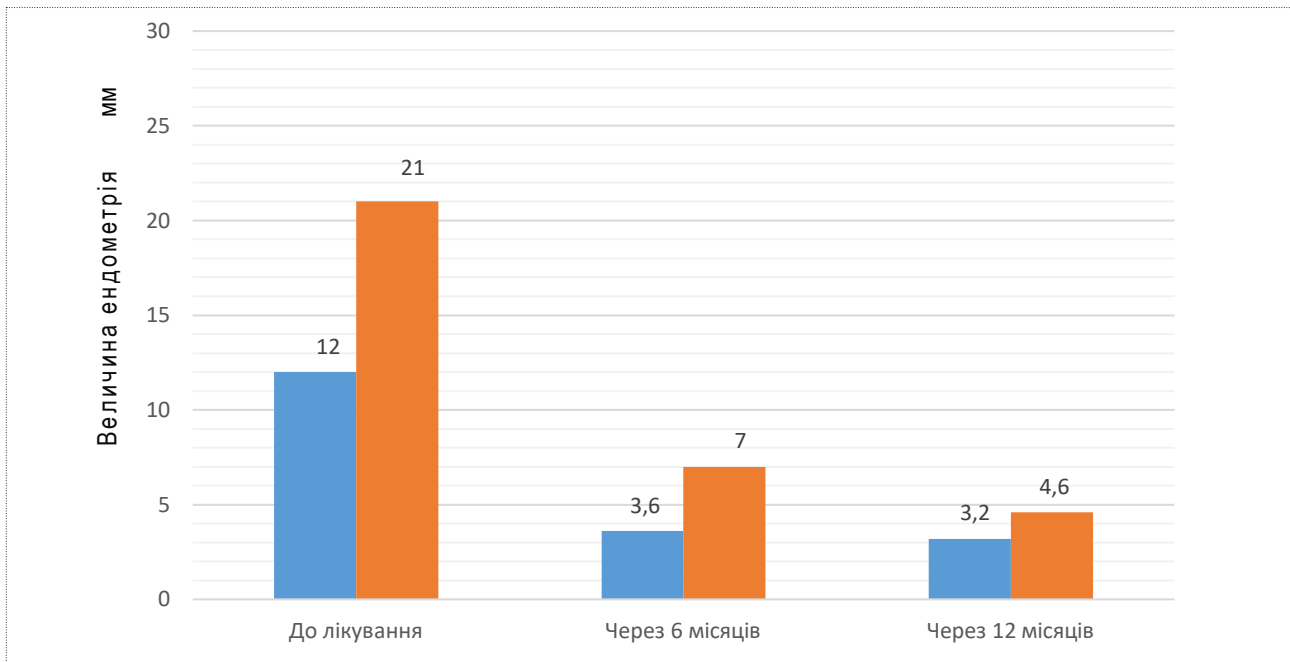


Рисунок 2. Зміни величини ендометрія в динаміці лікування, мм

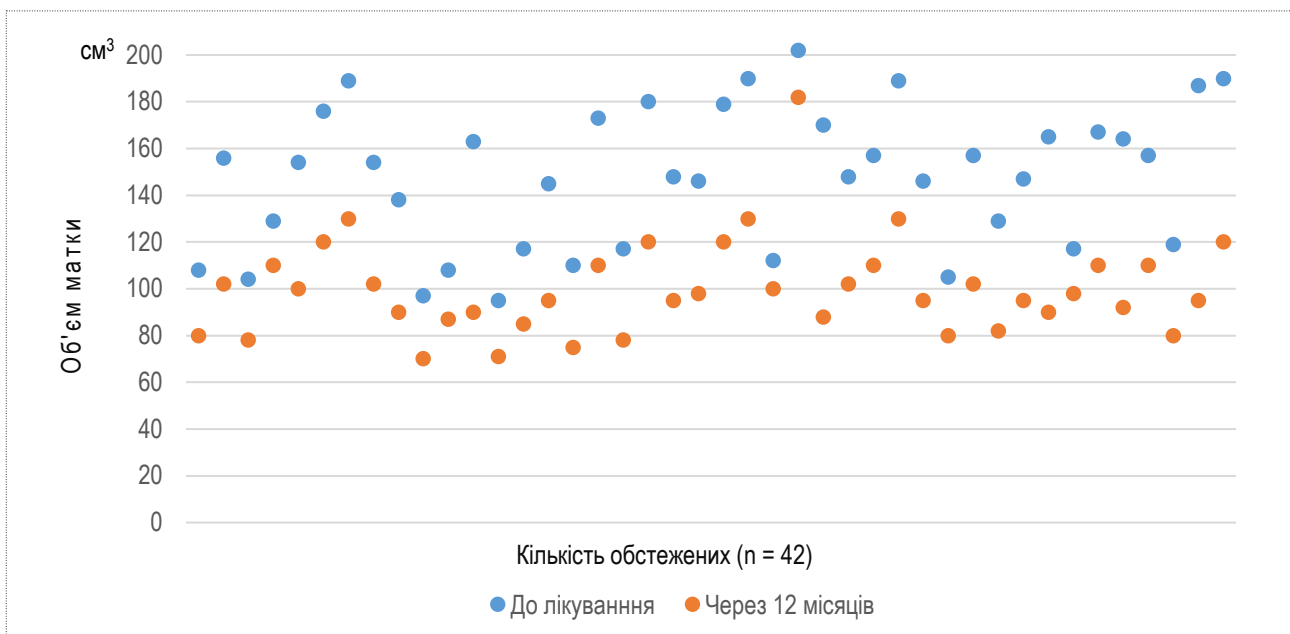


Рисунок 3. Зміни об'єму матки в динаміці лікування, см³

до зниження загального об'єму матки в пацієнок, що створює умови до подальших інволютивних змін ММ в постменопаузальному періоді. Таким чином, терапія дієногестом у жінок у 45–50 років із ММ є виправданою, дає можливість уникнути хірургічного лікування та м'яко перевести пацієнок у менопаузу.

ВИСНОВКИ

1. Під час лікування ММ у жінок віком 45–50 років, які бажають зберегти матку, слід надавати перевагу терапії прогестогенами.
2. Терапія дієногестом у безперервному довготривалому режимі показала високу клінічну ефективність, підтвердила активну антипроліферативну, антивуляторну дію препарату за відсутності симптомів естрогенодефіциту, що є вкрай важливим для цієї вікової групи пацієнок.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плаксієва КД, Татарчук ТФ, Косей НВ, та ін. Міома матки: синтез сучасних знань. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2022 Трав 1–2(63–64):8–18. DOI: 10.18370/2309-4117.2022.63.8-18
2. Plakhsieva KD, Tatarchuk TF, Kosei NV, et al. Uterine fibroids: synthesis of modern knowledge. Literature review. Reproductive Endocrinology. 2021 May 1–2(63-64):8–18. DOI: 10.18370/2309-4117.2022.63.8-18
3. Lee SJ, Ko H.S, Na S, et al. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Nov 23;20(1):716. DOI: 10.1186/s12884-020-03406-9
4. Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving toward individualized medicine for uterine leiomyomas. Obstet Gynecol. 2018 Oct 132(4):961–71. DOI: 10.1097/aog.0000000000002785
5. Sohn GS, Cho S, Kim YJ, et al. Current medical treatment of uterine fibroids. Obstet Gynecol Sci. 2018 Mar 61(2):192–201. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
6. Simon JA, Catherino W, Segars JH, et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018 Mar 131(3):421–9. DOI: 10.1097/aog.0000000000002462
7. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Бражук ММ. Лейомиома матки у жінок репродуктивного віку: частота та структура супутньої патології (Репродуктивний аналіз). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020 5(45):42–7. Kornatska AG, Flaksemberg MA, Chubei GV, et al. Uterine leiomyoma at women of reproductive age: frequency and structure of concomitant pathology (Reproductive analysis). Reproductive Health of Woman. 2020 5(45):42–7. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2021.224946
8. Косей НВ. Міома матки: к вопросу об этиоморфогенезе. Репродуктивна ендокринологія. 2018 Квіт 2(40):23–32. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.40.23-32
9. Kosei NV. Uterine myoma: etiology and morphogenesis. Reproductive Endocrinology. 2018 Apr 2(40):23–32. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.40.23-32
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. BJOG. 2017 Sep;124:1501–12. DOI: 10.1111/1471-0528.14640
11. Qin H, Lin Z, Vásquez E, et al. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 2021 75(2):197–204. DOI: 10.1136/jech-2019-213364
12. Кондратюк ВК, Гаспарян КО, Кондратюк КА, та ін. Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022 Лип 29;5(60):19–25. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2022.265470
13. Kondratiuk VK, Kondratiuk KO, Gasparyan KA, et al. Modern opportunities and prospects for preserving woman's health. Reproductive Health of Woman. 2022 Jul 29;5(60):19–25. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2022.265470
14. Голяновський ОВ, Качур ОЮ, Будченко МА, та ін. Лейомиома матки: сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 Черв 30;5(50):7–18. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2021.240017
15. Golyanovskiy OV, Kachur OYu, Budchenko MA, et al. Uterine leiomyoma: modern aspects of clinic, diagnosis and treatment. Reproductive Health of Woman. 2021 Jun 30;5(50):7–18. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2021.240017
16. Корнацька АГ, Трохимович О.В, Чубей Г.В, та ін. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунологічного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейомиою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 4(49):99–105. Kornatska AH, Trokhymovych OV, Chubei GV, et al. Peculiarities of genital tract microbiocenosis and immunological homeostasis in reproductive-age women with uterine leiomyoma. Reproductive Health of Woman. 2021 4(49):99–105. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2021.238169
17. Stewart EA, Lytle BL, Thomas L, et al. The comparing options for management: patient-centered results for uterine fibroids (COMPARE-UF) registry: rationale and design. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jul;219(1):95. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.004
18. Хаскачкі ДА, Потапов ВО. Балонна гідротампонада матки при лікуванні аномальних маткових кровотеч. Грааль науки. 2022 16:491–5. DOI: 10.36074/grail-of-science.17.06.2022.081
19. Khaskhachikh DA, Potapov VO. Balloon hydropamponade of the uterus in the treatment of abnormal uterine bleeding. Grail of Science. 2022 16:491–5. DOI: 10.36074/grail-of-science.17.06.2022.081
20. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022 Jul 13;43(4):678–719. DOI: 10.1210/endo/evnab039
21. Потапов ВО, Ісак ВІ. Стратегія профілактики рецидивів лейомиоми матки в поєднанні з аденоміозом після органозберегаючих операцій. Репродуктивна ендокринологія. 2019 Лист 5(49):12–6. DOI: 10.18370/2309-4117.2019.49.12-16
22. Potapov VO, Ivakh VI. Strategy for prevention of uterine leiomyoma recurrence in combination with adenomyosis after organ-conserving operations in reproductive aged women. Reprod Endocrinol. 2019 Nov 5(49):12–6. DOI: 10.18370/2309-4117.2019.49.12-16
23. Антипкін ЮГ, Вдовиченко Ю.П, Граціоттін А. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2019 Черв 3(47):8–12. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.47.8-18
24. Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life. Reproductive Endocrinology. 2019 3(47):8–12. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.47.8-18
25. Go VAA, Thomas MC, Singh B, et al. A systematic review of the psychosocial impact of fibroids before and after treatment. Am J Obstet Gynecol. 2020 Nov 223(5):674–708. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.044
26. Венціківська ІБ, Прошченко ОМ, Вітовський ЯМ, Маркітанюк СВ. Оцінка якості життя після гістеректомії з приводу міоми матки. Здоров'я жінки. 2020 8(154):59–63. DOI: 10.15574/HW.2020.154.59
27. Ventskivska I, Proshchunko O, Vitovskiy YA, Markitanyuk SV. Assessment of the quality of life after hysterectomy for uterine fibroids. Health of Woman. 2020 8(154):59–63. DOI: 10.15574/HW.2020.154.59
28. Прощенко ОМ, Венціківська ІБ. Вплив гістеректомії з приводу лейомиоми на психологічний статус жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;1(64):36–40. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2023.276247
29. Proshchenko OM, Ventskivska IB. Influence of hysterectomy due to leiomyoma on woman's psychological status. Reproductive Health of Woman. 2023;1(64):36–40. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2023.276247
30. Li Z, Maeda D, Kudo-Asabe Y, et al. MED12 is frequently mutated in ovarian and other adnexal leiomyomas. Hum Pathol. 2018 Nov;81:89–95. DOI: 10.1016/j.humphath.2018.06.013
31. Spyropoulou K, Kosmas I, Tsakiridis I, et al. Myomectomy during pregnancy: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Nov;254:15–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.018
32. da Silva F, Pabalan N, Ekarcharoenchai N, et al. PROGNs Polymorphism of the Progesterone Receptor Gene and the Susceptibility to Uterine Leiomyomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2018 May;22(5):295–301. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0233
33. Mlodawska OW, Saini P, Parker JB, et al. Epigenomic and enhancer dysregulation in uterine leiomyomas. Hum Reprod Update. 2022 Jun 30;28(4):518–47. DOI: 10.1093/humupd/dmac008
34. Lin Y, Wu, RC, Huang, YL, et al. Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. Abdom Radiol (NY). 2022 Jun;47(6):2197–208. DOI: 10.1007/s00261-022-03431-6

МІОМА МАТКИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ: ДОСВІД МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

О.В. Кравченко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ВНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: оцінити ефективність використання прогестогенів для лікування міоми матки (ММ) в жінок у пременопаузальному періоді.

Матеріали та методи. Обстежено 42 пацієнтки віком 45–50 років із ММ. Діагноз ММ був верифікований за даними клініко-інструментальних методів дослідження. Ефективність терапії оцінювалася за даними клінічного та ультразвукового обстеження до та в динаміці лікування. Усі хворі з діагностованою симптомною ММ отримували прогестоген дієногест по 2 мг 1 раз на добу в безперервному режимі протягом року, з клінічним та сонографічним контролем кожні 3 місяці.

Результати. У всіх обстежених ММ були симптомними. Під час УЗД у 42,8% (18) жінок виявлено вузли III–IV типу, у 54,8% (23) – II–V типу, у 2,4% (1) жінок – VI типу відповідно до класифікації Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)). У всіх обстежених діагностовано 2 і більше вузлів.

Вже через 6 місяців терапії у понад 8 разів зменшились скарги жінок на кровотечі; помірний больовий синдром та порушення сечопуску відмічались лише в одній (2,4%) пацієнтки. Через 12 місяців у 100% випадків у жінок були відсутні тазовий біль та порушення функції сечового міхура. В одній (2,4%) пацієнтки на 8 місяці лікування були зафіксовані мазальні кров'яністі виділення протягом 2 днів. Через 6 і 12 місяців лікування суттєво зменшилась величина ендометрія: до 3,6–7 та 3,2–4,6 мм відповідно. Зазнав позитивних змін і загальний об'єм матки: у кожної пацієнтки він зменшився в динаміці лікування на 10–40%.

Висновки. При лікуванні ММ у жінок віком 45–50 років, які бажать зберегти матку, слід надавати перевагу лікуванню прогестогенами. Терапія дієногестом у безперервному довшотривалому режимі показала високу клінічну ефективність, підтвердила активну антипроліферативну, антіовуляторну дію препарату за відсутності симптомів естрогенового дефіциту, що важливо для даної вікової групи пацієнток.

Ключові слова: міома матки, пременопауза, дієногест, медикаментозне лікування.

UTERINE FIBROID IN THE PREMENOPAUSE: EXPERIENCE OF MEDICATION TREATMENT

O.V. Kravchenko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Objectives of the study: to evaluate the effectiveness of the progestogens for the treatment of uterine fibroids (UF) in women in the premenopausal period.

Materials and methods. 42 patients aged 45–50 years with UF were examined. The diagnosis of UF was verified according to clinical and instrumental research methods. The effectiveness of the therapy was evaluated according to clinical and ultrasound examination data before and during the course of treatment. All patients with diagnosed symptomatic UF received progestogen dienogest 2 mg ones a day continuously for a year, with clinical and sonographic control every 3 months.

Results. UF was symptomatic in all examined patients. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system for UF, 42.8% (18) of women had type III–IV nodes, 54.8% (23) had type II–V nodes, and 2.4% (1) of women had type VI nodes. In all patients were 2 or more nodes. Already after 6 months of therapy, bleeding complaints decreased by more than 8 times, moderate pain syndrome and urination disorders were noted in only one (2.4%) patient. After 12 months, pelvic pain and bladder dysfunction were absent in 100% of cases. One (2.4%) patient had spotting bleeding for 2 days during the 8th month of treatment. After 6 and 12 months of treatment, the size of the endometrium decreased significantly to 3.6–7 and 3.2–4.6 mm, respectively. The total volume of the uterus also underwent positive changes: it decreased by 10–40% in each patient during the course of treatment.

Conclusions. It should be preferred progestogens in the treatment of UF in women aged 45–50 years who wish to preserve the uterus. Therapy with dienogest in a continuous long-term regimen showed high clinical effectiveness, confirmed the active antiproliferative, antiovarian effect of the drug in the absence of estrogen deficiency symptoms, which is important for this age group of patients.

Keywords: uterine fibroids, premenopause, dienogest, medical treatment.