

УДК 618.14-006.36:616-085

А.М. ДОЩАНОВА<sup>1</sup>, Г.А. ШЕГЕНОВ<sup>1</sup>, А.С. ТУЛЕТОВА<sup>1</sup>, Е.В. БЕЛОГРИВЦЕВА<sup>2</sup><sup>1</sup>"Медицинский университет Астана", г. Астана, Республика Казахстан,<sup>2</sup>Перинатальный Центр №1, г. Астана, Республика Казахстан

## КЛИНИКО-СОНОГРАФИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМНОЙ МИОМЫ МАТКИ УЛИПРИСТАЛ АЦЕТАТОМ



Дощанова А.М.

*Миома матки – основная патология репродуктивных органов, снижающая качество жизни женщин, за счет аномальных маточных кровотечений, болевого синдрома, бесплодия и невынашивания. Появление на рынке улипристал ацетата позволило проводить патогенетически обоснованную терапию при маточных кровотечениях, связанных с миомой матки.*

***Цель работы.** Изучение эффективности использования улипристал ацетата при наличии множественной миомы матки различного типа и размеров.*

***Материал и методы.** Лечение улипристал ацетатом получили 30 пациенток с миомой матки, у которых наблюдались боли и обильные менструации. Пациентки принимали улипристал ацетат – синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона в дозе 5 мг в течение 3 месяцев. Проводилась оценка степени выраженности болевого синдрома, кровотечения, объема матки и узлов, размеров узлов по результатам сонографии, доплерографии узлов до и после курса терапии.*

***Результаты и обсуждение.** После завершения одного курса лечения интенсивность боли от 6,6 до 4,4 балла за счет отсутствия пациенток, указывающих на нестерпимую и сильную боль. У 85,7% пациенток, предъявлявших жалобы на обильные менструации, к 7 дню от начала лечения достигнут контроль маточного кровотечения.*

***Выводы.** После завершения одного курса лечения интенсивность боли от 6,6 до 4,4 балла за счет отсутствия пациенток, указывающих на нестерпимую и сильную боль. У 85,7% пациенток, предъявлявших жалобы на обильные менструации, к 7 дню от начала лечения достигнут контроль маточного кровотечения. После первого курса приема улипристал ацетата происходило снижение объема матки, превышавшее норму в 3-5 раз ( $p \leq 0,05$ ); уменьшение размеров узлов, размеры которых были до лечения более 6 см ( $p \leq 0,05$ ). За счет этого произошло снижение в 1,9 раза числа случаев с объемом узлов более 100 см<sup>3</sup>. Такие изменения происходили за счет изменения кровотока в узлах на фоне приема препарата. Отмечено достоверное повышение резистентности сосудов, уменьшение кровотока, особенно мозаичного, свидетельствующее о снижении количества артериовенозных анастомозов между новообразованных сосудов.*

***Ключевые слова:** миома матки, аномальные маточные кровотечения, УЗИ, болевой синдром, селективный модулятор рецепторов прогестерона, улипристал ацетат.*

**М**иома матки – основная патология репродуктивных органов, снижающая качество жизни женщин, за счет аномальных маточных кровотечений, болевого синдрома, бесплодия и невынашивания [1].

Появление на рынке улипристал ацетата позволило проводить патогенетически обоснованную терапию маточных кровотечений, связанных с миомой матки [2]. Однако нередко при незначительной степени выраженности маточного кровотечения на первый план выступает болевой симптом; боязнь женщины потерять матку при больших узлах, которым предлагается оперативное удаление узла, особенно если имеется несколько узлов.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования улипристал ацетата при наличии множественной миомы матки различных размеров.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работу включены результаты лечения 30 пациенток с симптомной миомой матки путем использования улипристал ацетата в возрасте от 27 до 49 лет. Все пациентки к моменту обследования менструировали. Прием препарата

продолжался в течение 3-х месяцев (1 курс лечения). До и после лечения проводились оценка характера симптомов и их выраженности; характеристика миоматозных узлов путем их оценки при сонографии.

Для диагностики миомы матки, характеристики узлов и дифференциальной диагностики всем пациенткам проведено УЗ-исследование с использованием УЗИ аппарата – SonoAce R7 система диагностическая ультразвуковая стационарная (Samsung Medison, Южная Корея). При УЗ-исследовании определялся объем матки, размеры, объем узлов до и после лечения.

Проводилось ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием (ЦДК) и доплерографией с использованием мультисекторных трансабдоминального (2,5-3,5-4,0 МГц) и трансвагинального (4,0-6,0-8,0 МГц) датчиков. Объем тела матки и миоматозных узлов вычисляли по формуле:  $0,523 \times (ABC)$ , где А - продольный, В - переднезадний, С - поперечный размеры (функция Volumen в режиме двойного окна) [3].

Маточные кровотечения оценивали с помощью Графической шкалы оценки менструальной кровопотери (Pictorial bloodloss assessment chart, PBAC) [4]. Пациентки заполняли

**Контакты:** Дощанова Айкери Мжаверовна, д-р мед. наук, профессор АО «Медицинский университет Астана», г. Астана. Тел.: + 7 701 722 02 86, e-mail: aikerm54@mail.ru

**Contacts:** Aikerm Mjaverovna Dochshanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the "Astana Medical University" JSC, Astana c. Ph.: + 7 701 722 02 86, e-mail: aikerm54@mail.ru

РВАС ежедневно на протяжении всего курса лечения Количество баллов по шкале РВАС за 4 недели вычислялось суммированием ежедневных значений РВАС в течение 28 дней. Меноррагия определялась как количество баллов по шкале РВАС более 100 (в течение первых 8 дней менструального цикла), что соответствует кровопотере более 80 мл. Оценка 100 баллов по шкале РВАС была квалификационным критерием [3].

Выраженность болевого синдрома оценивали по «Визуальной аналоговой шкале боли» (ВАШ) [5].

Полученные результаты подвергнуты статистическому анализу с использованием программы STATISTICA 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным клиническим проявлением был болевой симптом, который наблюдался у 14 (46,7%). Сочетание болевого симптома и обильных менструаций отмечено у 11 (36,7%). Обильные менструации отметили 3 (10%). Отсутствие беременности при наличии миомы матки беспокоило 2 (6,7%). Таким образом, болевой симптом был у 25 (83,3%), обильные менструации у 14 (46,7%) пациенток.

Боли согласно ВАШ были оценены от 4 до 9 баллов. При этом умеренная боль (3-4 балла) отмечена 3 (12%), средняя боль (5-6 баллов) – 6 (24%), сильная боль (7-8 баллов) – 13 (52%) пациентками и 3 (12%) оценили боль как нестерпимую (9-10 баллов).

У 19 (63,3%) женщин была множественная миома матки, у 11 (36,7%) – единичный миоматозный узел. Учитывались размеры узлов и объем доминирующего узла. Размеры узлов колебались от 0,66 см до 9,5 см: до 3 см (0,66 до 2,6 см) были у 4 (13,4%), 3-6 см (3,1 см до 5,6 см) – у 13 (43,3%), от 6 до 10 см (6,3 см до 9,5 см) – у 13 (43,3%). Средний размер миоматозных узлов при одиночных узлах составил  $5,44 \pm 0,89$  см, доминирующего узла при множественных –  $5,50 \pm 0,68$  см. Объем одиночного узла и доминирующего узла при множественной миоме матки колебался от 2,03 до 300 см<sup>3</sup>. Средний объем узлов составил  $105,48 \pm 13,48$  см<sup>3</sup>.

При УЗИ объем тела матки (учитывались размеры матки без размера узлов) колебался от 65 до 308 см<sup>3</sup>, составив в среднем  $193,5 \pm 28,55$  см<sup>3</sup>.

После завершения одного курса лечения боли сохранялись у всех 25 пациенток. Однако снизилась интенсивность боли от 6,6 до 4,4 балла за счет отсутствия пациенток с нестерпимой болью (до лечения отмечалась у 3) и сильной болью (до лечения отметили 13). Интенсивность болей, как легкая (1-2 балла), не отмечена ни у одной женщины в конце одного курса лечения, умеренная боль отмечена у 15 за счет сохранения этой интенсивности у 3, снижения интенсивности у всех 6 пациенток с средней болью (5-6 баллов) и у 6 из 13 с сильной болью. Средняя боль отмечена у 10 (до лечения была у 6), за счет 7 пациенток с сильной и 3 пациенток с нестерпимой болью.

Таким образом, к концу лечения нестерпимая боль и сильная боль не отмечены ни у одной пациентки, умеренная боль у 15, средняя боль у 10.

У 85,7% (12 из 14) пациенток, предъявлявших жалобы на обильные менструации, к 7 дню от начала лечения достигнут контроль маточного кровотечения (время до-

стижения контроля кровотечения – это день, начиная с которого общий балл по РВАС для всех последовательных 28-дневных циклов и до окончания периода лечения не превышал 75). У 11 (78,5%) пациенток отмечена аменорея (время наступления аменореи – это день, начиная с которого общий балл по РВАС для следующих 28 дней и для всех последовательных 28-дневных циклов и до окончания периода лечения составил  $\leq 2$ ), которая способствовала повышению уровня гемоглобина ( $Hb - 113,16 \pm 3,32$  г/л), по сравнению с исходным уровнем  $106,74 \pm 4,81$  г/л. У 3 пациенток во время предполагаемой менструации были кровянистые выделения, при этом у 2 была «мазня» по РВАС - 20 баллов и у 1 умеренная менструация, по РВАС - 80 баллов, что не соответствует критерию аменореи.

Объем матки колебался от 65 до 308 см<sup>3</sup>, в среднем составил  $193 \pm 28,55$  см<sup>3</sup>, в конце 1 месяца приема он составил  $192,4 \pm 44,84$  см<sup>3</sup>, в конце 2 месяца лечения  $167,7 \pm 38,79$  см<sup>3</sup>, в конце 3 месяца  $143,32 \pm 23,85$  см<sup>3</sup>. К концу лечения уменьшение объема матки составило 25,9%.

Уменьшение объема матки отмечено уже после первого месяца приема улипристал ацетата, за счет 3 случаев, когда объем матки стал в пределах нормы (до 65 см<sup>3</sup>), что составило 10% и сохранялся после полного курса лечения.

До лечения объем матки больше нормы в два раза (66-132) был в 16 (53,3%), после первого месяца лечения в 15 (50,0%), после второго в 16 (53,3%), после третьего в 15 (50%) случаях.

Объем матки больше нормы в три раза (133 – 198 см<sup>3</sup>) до лечения был отмечен в 3 (16,7%) случаях, число случаев возросло к концу первого месяца лечения до 7 (23,3%), к концу второго – до 8 (26,7%) и концу третьего месяца до 11 (36,7%), что достоверно выше, чем до начала терапии ( $p \leq 0,05$ ).

Достоверное снижение произошло и в случае увеличения объема матки в 4 раза (199 - 264 см<sup>3</sup>), оно наблюдалось до лечения в 3 (10%), после первого месяца не наблюдалось ни в одном случае, в конце второго месяца в 2 (6,7%) и концу курса лечения ни в одном случае.

Объем матки больше нормы в 5 раз от нормы (264 – 330 см<sup>3</sup>) наблюдался до лечения в 6 (20,0%), на втором месяце лечения в 5 (16,7%), уже в конце второго месяца снизился до 1 (3,3%) сохранился после третьего месяца ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, первый курс лечения улипристал ацетатом позволило снизить объем матки за счет достоверного уменьшения числа случаев уменьшения объема матки в 3-5 раз.

После 3-месячного курса приема улипристал ацетата миоматозные узлы менее 3 см (1,8 – 2,5 см) отмечены в 13 (43,3%) вместо 4 (43,3%), от 3-х до 6 см (3,1 – 5,6 см) в 11 (36,7%), вместо 13 (43,3%), более 6 см (6,3 – 9,5 см) – в 6 (20,0%) вместо 13 (43,3%) случаев. Таким образом, произошло достоверное снижение размеров узлов более 6,0 см.

Одним из показаний к оперативному лечению является увеличение матки до 13-14 недель, объем узла для оперативного лечения, рассчитанного по формуле ( $0,523 \times ABC$ ), составляет около 100 см<sup>3</sup> [3]. В связи с этим объемы одиночного узла и доминирующего при множественной миоме матки были разделены от 2 до 300 см<sup>3</sup>: 2,0 – 100

см<sup>3</sup> – в 17 (56,7%), 101 - 200 см<sup>3</sup> – в 7 (23,3%), 201 – 300 см<sup>3</sup> – в 6 (20,0%)

Число узлов объемом до 100 см<sup>3</sup> после первого месяца лечения несколько уменьшилось – 16 (53,3%) вместо 17 (56,7%); появились случаи с узлами менее 2 см<sup>3</sup> (2 - 6,7%). К концу второго месяца возросло число случаев с узлами объемом до 100 см<sup>3</sup> – до 19 (63,3%), в конце третьего месяца – до 20 (66,7%).

Если с объемом доминирующего узла 101 - 200 см<sup>3</sup> до лечения было 7 (23,3%), после первого месяца лечения стало 8 (26,7%), после второго и третьего месяцев лечения 5 (16,7%). Число случаев с объемом узла 201 – 300 см<sup>3</sup> к концу третьего месяца лечения составило 2 (6,6%) против 6 (20%) до начала лечения. Таким образом, после одного курса лечения число случаев, при которых было показано хирургическое лечение, снизилось с 43,3% (13) до 23,3% (7), т.е. в 1,9 раза.

УЗИ в ЦДК режиме позволило отметить наличие «мозаичной» формы картирования, выраженного кровообращения миоматозных узлов по периферии. Кроме этого отмечен низкий индекс резистентности сосудов, который колебался от 0,47 до 0,69 м/сек, в среднем составил 0,54 м/сек. После одного курса лечения улипристал ацетатом отмечено изменение кровотока, заключающееся в уменьшении сосудистого рисунка при ЦДК и «мозаичной» формы кровотока. Кроме этого отмечено увеличение индекса резистентности, показатель которого колебался от 0,65 м/сек до 0,78 м/сек, в среднем составил 0,70 м/сек. Индекс резистентности увеличился на 0,16 м/сек. Уменьшение мозаичного кровотока, повышение резистентности сосудов свидетельствуют о том, что улипристал ацетат приводит к уменьшению количества артериовенозных анастомозов в узлах и снижению кровотока в них, с чем и связано уменьшение размеров и объема узлов.

**ВЫВОДЫ**

Применение улипристал ацетата привело к снижению интенсивности болевого синдрома и менструального кровотечения за счет уменьшения объема миоматозных узлов, объема матки, размеров узлов.

После первого курса приема улипристал ацетата происходило снижение объема матки, превышавшего норму в 3-5 раз (p<0,05); уменьшение размеров узлов, размеры которых были до лечения более 6 см (p<0,05). За счет этого произошло снижение в 1,9 раза числа случаев с объемом узлов более 100 см<sup>3</sup>. Такие изменения происходили за счет изменения кровотока в узлах на фоне приема препарата. Отмечено достоверное повышение резистентности сосудов, уменьшение кровотока, особенно мозаичного, свидетельствующее о снижении количества артериовенозных анастомозов между новообразованных сосудов.

Таким образом, один курс приема улипристал ацетата позволил предупредить оперативное вмешательство у пациенток с миомой матки более 13-14 недель, которое является показанием к хирургическому лечению. Это имеет как социальное, так и экономическое значение.

**Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы*

*несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Donnez J., Pirard C., Smets M. et al. Unusual growth of a myoma during pregnancy // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol. 78. – P. 632-633
- 2 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.* – 2012. – Vol. 366. – P. 409–420
- 3 Tchacarski V., Krasteva R., Mincheva E., Boueva A., Iliev I., Popov D. Atlas of diagnostic Ultrasound: Ultrasonography. – Sofia: First English Edition; 2015. – P. 474-492
- 4 Brosens I., Deprest J., Dal Cin P., Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 69. – P. 232–235 (II-1)
- 5 Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // *Pain.* – 1976. – Vol. 2(2). – P. 175-184

**REFERENCES**

- 1 Donnez J, Pirard C, Smets M, et al. Unusual growth of a myoma during pregnancy. *Fertil Steril.* 2002;78:632-33
- 2 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. PEARL I Study Group Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409–20
- 3 Tchacarski V, Krasteva R, Mincheva E, Boueva A, Iliev I, Popov D. Atlas of diagnostic Ultrasound: Ultrasonography. Sofia: First English Edition; 2015. P. 474-492
- 4 Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril.* 1998;69:232–235 (II-1)
- 5 Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976;2(2):175-84

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**А.М. ДОЩАНОВА, Г.А. ШЕГЕНОВ, А.С. ТӨЛЕТОВА, Е.В. БЕЛОГРИВЦЕВА**

*«Астана медицина университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,*

*«Талмас Медикус» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы*

**СИМПТОМДЫ ЖАТЫР МИОМАСЫН УЛИПРИСТАЛ АЦЕТАТПЕН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-СОНОГРАФИЯЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ**

Жатыр миомасы әйелдердің репродуктивті жүйесінде аномальді қан кету, ауру синдромы, бедеулік және жүктіліктің үзілуі салдарынан болатын, оның өмір сүру сапасын төмендететін негізгі себебі болып табылады. Нарықта улипристал ацетаттың пайда болуы жатыр миомасы салдарынан болатын жатырдың қан кетуін емдеуде патогенетикалық терапиясына айналды.

**Жұмыстың мақсаты.** Улипристал ацетаттың көптік жатыр миомасының ертүрлі типі мен көлемін емдеудегі тиімділігін үйрену.

**Материал және әдістері.** Улипристал ацетатты жатырдан көп қан кеткен және ауруы бар 30 науқас қабылдады. Науқастар улипристал ацетатты үш ай бойы тәулігіне 5 мг дозасында қабылдады. Сонография көмегімен жатыр көлемі, миоманың

көлемі, оның доплерометриясы терапияны қабылдаудың алдында және соңында жүргізілді. Ауру синдромының ауырлық дәрежесі және қан кетудің ауырлығы бағаланды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Емдеудің бір курсы аяқталғаннан кейін қатты және шыдатпайтын ауру сезіміне шағымданған науқастардың аурудың интенсивтілігі 6,6 балдан 4,4 балға төмендеді. Етеккірдің көп мөлшерде келуіне шағымданған науқастардың 85,7% да емдеу басталғаннан кейін жетінші тәулікте қан кетудің тоқтауы байқалды.

**Қорытынды.** Улипристал ацетатты қабылдаудың бірінші курсынан кейін нормадан 3-5 есе асатын жатыр миомасының көлемінің кішіреюі байқалды ( $p \leq 0,05$ ); емдеудің алдында өлшемі 6 см асатын түйіннің кішіреюі байқалды ( $p \leq 0,05$ ). Осының әсерінен 100 см<sup>3</sup> көлемінен асатын түйіндердің 1,9 есеге кішірейгені анықталды. Мұндай өзгерістер препаратты қабылдау кезінде түйіннің қанайналымының өзгеруіне байланысты болды. Түйіннің қантамырларының резистенттілігінің нақты жоғарылауы байқалды және қанайналымның азаюы әсерінен атриовенозды анастомоздардың санының төмендеуі анықталды.

**Негізгі сөздер:** жатыр миомасы, аномальды жатырдан қан кету, УДЗ, ауру синдромы, прогестерон рецепторының селективті модуляторы, улипристал ацетат.

#### SUMMARY

A.M. DOSHCHANOVA<sup>1</sup>, G.A. SHEGENOV<sup>1</sup>, A.S. TULETOVA<sup>1</sup>, E.V. BELOGROVTSEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup> Perinatal Center No. 1, Astana c., Republic of Kazakhstan

**CLINICAL AND SONOGRAPHIC EFFICIENCY OF TREATMENT OF SYMPTOMATIC MOMA UTERINE ULIPRISTAL ACETATE**

Uterus myoma is a main pathology of the reproductive organs, that reduce the quality of women's life and have different symptoms: abnormal uterine bleeding, pain syndrome, infertility and miscarriage. The appearance of ulipristal acetate allowed to carry out pathogenetically therapy for uterine bleeding associated with uterine myoma.

**Objective to study** the effectiveness of treatment the of different types and size multiple uterine by the Ulipristal Acetate.

**Material and methods.** Ulipristal acetate at a dose of 5 mg for 3 months was administrated 30 patients with uterine myoma, who experienced pain and profuse menstruation. The severity of the pain syndrome, bleeding, the volume of the uterus and nodes, the size of the nodes were evaluated by the sonography, dopplerography of the nodes before and after the course of therapy.

**Results and discussion.** After completion of one course of treatment, the intensity of pain from 6 to 4 points due to the absence of patients indicating intolerable and severe pain. In 85.7% of patients who complained of profuse menstruation, don't have any bleeding by the 7th day from the beginning of treatment.

**Conclusions.** After the first course of treatment, there was a decrease in the volume of the uterus, exceeding the norm by 3-5 times ( $p \leq 0,05$ ); reduction in the size of knots, the sizes of which were before treatment more than 6 cm ( $p \leq 0,05$ ). Due to this, the number of cases with a node volume of more than 100 cm<sup>3</sup> decreased 1.9 times. Such changes occurred due to changes in blood flow in the nodes against the background of the drug. There was a significant increase in vascular resistance, a decrease in blood flow, especially mosaic, indicating a decrease in the number of arteriovenous anastomoses between newly formed vessels.

**Key words:** uterine fibroids, abnormal uterine bleeding, ultrasound, pain syndrome, selective modulator of progesterone receptors, ulipristal acetate.

Для ссылки: Дошанова А.М., Шегенов Г.А., Тулетова А.С., Белогривцева Е.В. Клинико-сонографическая эффективность лечения симптомной миомы матки улипристал ацетатом // Медицина (Алматы). – 2017. - №12 (186). – С. 70-73

Статья поступила в редакцию 11.10.2017 г.

Статья принята в печать 13.11.2017 г.