



Консервативная терапия миомы матки и спонтанная беременность у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Е. А. Девятова¹, К. А. Цатурова¹, Э. В. Вартамян^{1, 2}, Н. Л. Петухова¹, Н. А. Зинченко¹, А. С. Михайлюкова¹

¹ Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», г. Москва

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цели исследования: 1) оценить эффективность терапии миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе; 2) оценить течение и исходы беременности после применения аГнРГ; 3) обосновать использование аГнРГ в составе прегравидарной подготовки при миоме матки и наличии в анамнезе репродуктивных потерь.

Дизайн: когортное ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследования вошла 71 пациентка с миомой матки и репродуктивными потерями в анамнезе, с узлами миомы 2–6-го типов и диаметром доминантного узла 20–50 мм. Пациентки первой группы (n = 39) получали аГнРГ (в качестве агониста использовали Бусерелин-лонг в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно) на прекоцепционном этапе. Вторую группу составили 32 женщины, не получавшие аГнРГ до наступления спонтанной беременности. Критериями эффективности терапии служили регресс объема доминантного узла $\geq 25\%$, снижение перфузии узла, частота наступления и исходы спонтанной беременности, частота репродуктивных потерь.

Результаты. Средняя продолжительность терапии аГнРГ составила 4,2 месяца. По окончании лечения средний объем доминантного узла уменьшился у 76,9% пациенток (у 66,7% женщин — на 25% и более) и составил $13,4 \pm 1,6 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$); редукция объема — $43,1 \pm 17,3\%$. По окончании терапии аГнРГ у 77,4% участниц значимо снизилась перфузия узла ($p < 0,05$). Несмотря на более низкую частоту наступления спонтанной беременности у леченых женщин (64,4%) по сравнению с нелечеными (84,4%), частота репродуктивных потерь у получавших лечение была ниже. Частота репродуктивных потерь во второй группе была выше (8,0% против 14,8%), как и частота преждевременных родов (8,0% против 22,2%).

Заключение. Применение аГнРГ у пациенток с миомой матки — высокоэффективный метод консервативной терапии. Лечение миомы матки аГнРГ уменьшает частоту репродуктивных потерь и недонашивания, что обосновывает их использование у пациенток с миомой матки и анамнезом невынашивания беременности.

Ключевые слова: миома матки, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, беременность, невынашивание.

Conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Spontaneous Pregnancy in Patients with a History of Reproductive Loss

Е. А. Devyatova¹, К. А. Tsaturova¹, E. V. Vartanyan^{1, 2}, N. L. Petukhova¹, N. A. Zinchenko¹, A. S. Mikhailyukova¹

¹ Test-Tube Babies Clinic for Assisted Reproductive Technologies, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objectives: 1) To assess the efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) in treating uterine leiomyoma in women with a history of reproductive loss; 2) to evaluate the course and outcome of pregnancy in women who have received GnRHa; and 3) to provide rationales for the use of GnRHa in preconception care for women with uterine leiomyoma and a history of reproductive loss.

Study Design: This was a cohort, retrospective, comparative study.

Materials and Methods: Seventy-one patients with uterine leiomyoma and a history of reproductive loss were included in the study. These women had lesions of types 2 to 6, including hybrid leiomyomas, with the dominant lesion measuring 20–50 mm in diameter. Patients in Group I (n = 39) received a GnRHa (Buserelin-Long 3.75 mg every 28 days as intramuscular injections) as part of their preconception care. Group II consisted of 32 spontaneously pregnant women who had not received GnRHa before pregnancy. The following treatment efficacy measures were used: regression of dominant leiomyoma volume $\geq 25\%$; reduction in leiomyoma perfusion; rate and outcomes of spontaneous pregnancy; and rate of reproduction loss.

Study Results: The mean duration of GnRHa therapy was 4.2 months. By the end of treatment, the dominant leiomyoma volume had decreased in 76.9% of the patients (66.7% of the women had $\geq 25\%$ regression), and the mean lesion volume was $13.4 \pm 1.6 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$); volume reduction was $43.1 \pm 17.3\%$. At the end of treatment, leiomyoma perfusion was significantly lower in 77.4% of the participants ($p < 0.05$). Despite the lower rate of spontaneous pregnancy in treated women (64.4%) compared to that in non-treated women (84.4%), the rate of reproductive loss in Group I was lower than in Group II. Rates of reproductive loss and preterm birth were higher in Group II than in Group I (8.0% vs. 14.8% and 8.0% vs. 22.2%, respectively).

Conclusion: For women with uterine leiomyoma, GnRHa are a highly effective conservative. Leiomyoma treatment with GnRHa reduces the rate of reproductive loss and preterm birth, and therefore can be recommended for patients with uterine leiomyoma and a history of miscarriage.

Keywords: uterine leiomyoma, gonadotropin-releasing hormone agonists, pregnancy, miscarriage.

Миома (фибромиома, лейомиома) матки — доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладких миоцитов шейки или тела матки. Это одно из самых распространенных заболеваний женской половой

сферы в репродуктивном возрасте (20–77% женщин). При этом на возраст 35–55 лет приходится до 90% регистрируемых случаев заболевания [1]. Этиология развития миомы матки разнообразна [2, 3]. Несмотря на то что факторы риска

Вартамян Эмма Вравовна — д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; директор ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: vartanyan@baby-ivf.ru

Девятова Екатерина Александровна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru (Окончание на с. 22.)



рассматриваются независимо друг от друга, чаще всего имеет место их сочетание (раннее менархе, возраст, ожирение, менопауза, курение и др. [4]). Непосредственный фактор опухолевого роста, как правило, остается неизвестным.

Существуют различные теории иницирования опухоленеза [5, 6]. Одна из них основана на том, что повышение уровней половых стероидов приводит к росту количества митозов, что, в свою очередь, увеличивает вероятность мутаций. Другая гипотеза предполагает наличие врожденной патологии — мутантных миоцитов, содержащих избыток рецепторов эстрогена. Согласно одной из версий, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены и эстрогеновый рецептор α . Эта гипотеза подтверждена клинически: на фоне терапии агонистами ГнРГ (аГнРГ) гипозэстрогения сопровождается регрессом узлов миомы [7].

Однако говорить об основополагающем влиянии эстрогенов независимо от прогестерона неверно. В зависимости от условий прогестерон может как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию клеток опухоли. В ткани миомы он действует через ядерные рецепторы и неядерные сигнальные механизмы. Ядерные прогестероновые рецепторы (ПР) имеют две основные изоформы: ПР-А и ПР-В, соотношение которых в ткани опухоли равносильно, так же как и в окружающей ее миометрии. Кроме того, воздействие прогестерона осуществляется через сигналы, опосредуемые мембранными белками. Усиленная экспрессия ПР может ассоциироваться с ростом миом.

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что в росте миомы принимают участие эстрогены, прогестерон и их специфические рецепторы. Вероятно, оба эти гормона взаимодействуют следующим образом: эстрадиол обеспечивает экспрессию ПР, которые контролируют пролиферацию клеток опухоли. В патогенезе миомы большое значение имеет также неоангиогенез, он активируется при опухолевом росте и сопровождается патологическим ремоделированием сосудистой сети матки [8].

Миома матки ассоциирована с бесплодием и невынашиванием беременности: репродуктивная функция нарушается у каждой третьей женщины с миомой (32,1%) [1]. Особое значение для прогноза доношивания беременности имеют размеры узлов миомы и их расположение. При наличии узлов 0–2-го типа и 3–5-го типа, достигающих 50 мм в диаметре и более, деформирующих полости матки, чаще отмечают бесплодие, при узлах 3–6-го типа размерами менее 50 мм в диаметре и/или без существенной деформации полости матки — невынашивание [6, 9].

Гормональная терапия миомы матки — патогенетически обоснованный способ консервативного лечения. Современные медикаментозные методы включают широкий спектр препаратов с различными механизмами действия [2, 10, 11]: аГнРГ, модуляторы эстрогенных сигналов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы), селективные модуляторы ПР и прогестагены

(могут стимулировать пролиферацию миомы и имеют весьма ограниченную эффективность) [12, 13].

Агонисты ГнРГ — синтетические соединения, структурно схожие с нативной молекулой ГнРГ. Они индуцируют стимуляцию секреции гонадотропинов после связывания с рецепторами ГнРГ и имеют более длительный период полувыведения по сравнению с натуральным ГнРГ. Согласно рекомендациям FDA, аГнРГ признаны единственным фармакологическим агентом, способным не только уменьшить клиническую симптоматику, обусловленную наличием заболевания, но и снизить объем узлов миомы [2]. Эффект аГнРГ заключается в индукции гипозэстрогенного состояния. Кроме того, аГнРГ снижают экспрессию митогенных и ангиогенных факторов (сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста), ингибируют пролиферацию клеток опухоли, индуцируют апоптоз *in vitro*. Однако необходимо применять терапию прикрытия, направленную на стагнацию побочных эффектов аГнРГ (приливов жара, снижения минеральной плотности костной ткани) [5].

Оперативное лечение миомы матки, безусловно, занимает важное место в тактике ведения, однако выбор в пользу миомэктомии должен быть персонализирован и учитывать фертильные планы конкретной пациентки [1, 2]. Поскольку миому матки чаще диагностируют у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста, требуется правильная оценка временного фактора. У женщин старше 35 лет вопрос о целесообразности оперативного лечения миомы матки на этапе подготовки к беременности остается дискуссионным. Выбор тактики зависит от возраста пациентки, состояния овариального резерва, размеров доминантного узла миомы, локализации узлов относительно полости матки, наличия анамнеза репродуктивных потерь, сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. После миомэктомии требуется определенное время для формирования рубца на матке — дополнительного фактора риска акушерских осложнений (гистопатического разрыва матки, патологической плацентации, недонашивания, кесарева сечения и др.) [14].

Потому на этапе подготовки к беременности у женщин с миомой матки остается перспективным поиск надежных методов консервативной терапии для снижения объема узла и объема оперативного вмешательства соответственно. Кроме того, уменьшение узла в ряде случаев позволит избежать оперативного лечения миомы во время подготовки к беременности.

Цели исследования: 1) оценить эффективность терапии миомы матки аГнРГ у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе; 2) оценить течение и исходы беременности после применения аГнРГ; 3) обосновать использование аГнРГ в составе прегравидарной подготовки при сочетании миомы матки и анамнеза репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"» (директор клиники — д. м. н. Э. В. Вартанян) — на клинической

Зинченко Нина Аркадьевна — акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Михайлюкова Анна Сергеевна — акушер-гинеколог, репродуктолог «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Петухова Наталья Леонидовна — заведующая отделением ЭКО, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Цатурова Кристина Аиатовна — к. м. н., главный врач, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 21.)

базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН (заведующий кафедрой — член-корр. РАН, проф. В. Е. Радзинский) в период с 01.01.2014 по 31.07.2016. В когортное ретроспективное сравнительное исследование отобрана 71 пациентка с миомой матки и репродуктивными потерями в анамнезе.

Критерии включения: возраст моложе 41 года, концентрация антимюллерова гормона более 1,0 пг/мл, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, наличие узлов миомы типов 2–6 [15], диаметр доминантного узла от 20 до 50 мм, нормальный кариотип эмбриона при предыдущей беременности.

Критерии исключения: возраст 41 год и старше, наличие узлов миомы типов 0 и 1, размеры доминантного узла менее 20 мм и более 50 мм, концентрация антимюллерова гормона $\leq 1,0$ пг/мл, верифицированные хромосомные аномалии эмбриона при предыдущей беременности, неустановленные причины невынашивания, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Измеряемыми критериями эффективности консервативной терапии миомы матки служили регресс объема доминантного узла миомы на 25% и более, изменение характера васкуляризации опухоли, частота наступления спонтанной беременности и репродуктивных потерь.

Участниц разделили на две статистически сопоставимые группы: первую группу составили 39 пациенток, получавших лечение аГнРГ бусерелином (Бусерелин-лонг, ООО «Натива», Россия) в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней в/м на прекоцепционным этапе. Во вторую группу вошли 32 пациентки, не получавшие терапию аГнРГ до наступления спонтанной беременности.

Трансвагинальное УЗИ выполняли на 5–7-й день менструального цикла. Трансвагинальную ультразвуковую доплерографию пациенткам первой группы делали на 19–22-й день менструального цикла до начала терапии аГнРГ. Оценивали показатели периферического сосудистого сопротивления на уровнях левой и правой маточных артерий, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий вне зон расположения узлов миомы, а также характер перфузии узлов миомы. Для оценки перфузии в режиме импульсно-волнового доплера получали огибающую доплеровского спектра при частоте повторения импульсов 500 Гц, фильтр устанавливали на уровне 50 Гц, при оценке кровотока на уровне спиральных артерий максимальная скорость потока составляла 6 см/с, а уголнезависимый показатель (индекс резистентности — *resistance index, RI*) определяли в автоматическом режиме. Соответствие параметров перфузии матки нормативным величинам устанавливали, опираясь на данные И. А. Озерской (2013) [16].

Трансвагинальные УЗИ и ультразвуковую доплерографию проводили, используя сканер Esaote MyLab 70 (Esaote, Италия), кавитальный датчик 6–10 МГц, в режимах серошкальной эхографии (2D), цветного доплеровского кодирования и импульсно-волнового доплера. Последовательно получали изображения матки и яичников в сагиттальной и поперечной плоскостях, оценку размеров узлов миомы также проводили в данных плоскостях. Объем узла миомы рассчитывали по формуле:

$$0,523a \times b \times c,$$

где 0,523 — коэффициент для расчета объема круглых тел; a, b, c — взаимно перпендикулярные размеры узла.

На этапе прегравидарной подготовки все пациентки получали препарат фолиевой кислоты (фолиевая кислота 400 мкг + цианокобаламин 2 мкг + калия йодид 200 мкг) перорально по 1 табл./сут в течение 3 месяцев до зачатия и далее до 12 недель гестации, а также препарат прогестерона (микронизированный прогестерон) в дозе 200 мг/сут интравагинально с 15-го по 25-й день менструального цикла (с учетом наличия в анамнезе невынашивания беременности) [17] в течение всего периода прегравидарной подготовки (с момента восстановления менструального цикла после отмены аГнРГ у женщин первой группы) и далее до 12 недель гестации.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы Excel 2007. ДИ указан как $M \pm m$, где M — медиана, а $m = 2\sigma$ (два стандартных отклонения). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по возрасту и массе тела участниц. Средний возраст составил $34,8 \pm 4,9$ года, средний ИМТ — $26,7 \pm 4,2$ кг/м². Отмечали высокую частоту гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь в анамнезе в обеих группах (табл. 1).

Количество и расположение узлов миомы представлены в таблице 2. Средний объем доминантного узла в группах значимо не различался и составил $31,1 \pm 12,2$ см³.

Что касается особенностей перфузии матки до начала терапии аГнРГ, то средний RI в первой группе на уровне маточных артерий составлял $0,68 \pm 0,18$; на уровне аркуатных артерий — $0,62 \pm 0,12$; на уровне радиальных артерий — $0,59 \pm 0,11$. При оценке перфузии на уровне базальных артерий кривые скоростей кровотока (КСК) определяли у 61,5% женщин, на уровне спиральных артерий — лишь у 43,6%, при этом средний RI на данном уровне в случаях, когда КСК были зафиксированы, составил $0,51 \pm 0,11$, а снижение показателей КСК отмечали у 70,6% пациенток. Показатели RI на всех уровнях сосудистого дерева матки в обеих группах были сопоставимы.

При изучении характеристик перфузии доминантного узла миомы у женщин первой группы установлено: у 79,5% участниц зарегистрирована васкуляризация по центральному и периферическому типу; $V_{ps} = 7,1 \pm 1,6$ см/с, $RI = 0,32 \pm 0,18$; у 20,5% пациенток зафиксирована васкуляризация только по периферическому типу.

Средняя продолжительность терапии аГнРГ составила 4,2 месяца. По окончании лечения объем доминантного узла снизился у 76,9% пациенток (табл. 3). Уменьшение объема на 25% и более от исходного (что расценено как критерий эффективности консервативной терапии) произошло у 66,7% женщин. Средний объем доминантного узла после лечения составил $13,4 \pm 1,6$ см³ ($p < 0,05$). В среднем редукция объема доминантного узла достигла $43,1 \pm 17,3\%$.

Характер перфузии в бассейне маточных артерий по окончании терапии аГнРГ изменился. Изменение показателей КСК на уровне маточных и радиальных артерий зафиксировано во всех наблюдениях: RI на уровне маточных артерий повысился, а на уровне радиальных артерий снизился (для обоих показателей $p < 0,05$). Улучшилась и перфузия в терминальных ветвях: после восстановления менструального цикла КСК в эндометрии выявлены у 64,1% женщин из первой группы. В дальнейшем именно у них наступила спонтанная беременность.

Таблица 1

Анамнез обследованных женщин, n (%)

Акушерско-гинекологический анамнез	Первая группа (n = 39)	Вторая группа (n = 32)	P
Длительность вторичного бесплодия:	9 (23,1)	9 (28,1)	0,786
• менее 5 лет	0	5 (55,6)	0,773
• 5 лет и более	9 (100,0)	4 (44,4)	0,773
Причины бесплодия, помимо миомы:			
• трубно-перитонеальный фактор	1 (11,1)	0	0,786
• синдром поликистозных яичников	0	2 (22,2)	0,786
• наружный генитальный эндометриоз	2 (22,2)	2 (22,2)	1,000
• аденомиоз	6 (66,7)	5 (55,6)	0,786
Медицинский аборт в анамнезе	11 (28,2)	4 (12,5)	0,049
Самопроизвольный аборт в анамнезе	5 (12,8)	5 (15,6)	0,275
Замершая беременность	6 (15,4)	2 (6,2)	0,039
Аntenатальная гибель плода	1 (2,6)	0	1,000
Преждевременные роды	8 (20,5)	7 (22,0)	0,539

Таблица 2

Характеристики миомы матки у обследованных женщин, n (%)

Характеристики	Первая группа (n = 39)	Вторая группа (n = 32)	P
Количество узлов миомы:			
• один	15 (38,4)	18 (56,3)	0,049
• два	12 (30,8)	12 (37,5)	0,088
• три и более	12 (30,8)	2 (6,2)	0,031
Тип доминантного узла миомы [13]:			
• второй	2 (5,1)	2 (6,2)	0,996
• третий–пятый	18 (46,2)	15 (46,9)	1,000
• шестой	19 (48,7)	15 (46,9)	0,996

Таблица 3

Характер перфузии в бассейне маточных артерий у женщин первой группы, M ± m

Артерии	Индекс резистентности до начала терапии	Индекс резистентности по окончании терапии	P
Маточные	0,68 ± 0,18	0,77 ± 0,08	0,049
Аркуатные	0,62 ± 0,12	0,68 ± 0,08	0,523
Радиальные	0,59 ± 0,11	0,54 ± 0,11	0,049
Базальные	0,55 ± 0,16	0,52 ± 0,11	0,049
Кривые скоростей кровотока зафиксированы, n (%)	24 (61,5)	31 (79,5)	0,049
Спиральные	0,51 ± 0,11	0,52 ± 0,07	1,000
Кривые скоростей кровотока зафиксированы, n (%)	17 (43,6)	25 (64,1)	0,049

Среди женщин первой группы, у которых до начала терапии была зарегистрирована васкуляризация доминантного узла миомы по центральному и периферическому типу (n = 31), по окончании лечения аГнРГ у 77,4% наблюдалась васкуляризация лишь по периферическому типу с повышением скоростных показателей: $V_{ps} = 15,2 \pm 3,4$ см/с, $RI = 0,65 \pm 0,14$, что отражает снижение перфузии ($p < 0,05$ для обоих параметров).

Спонтанная беременность по окончании терапии аГнРГ наступила у 25 (64,1%) женщин первой группы и у 27 (84,4%) участниц второй группы на фоне назначения рутинной прегравидарной подготовки. Среднее время от момента окончания консервативного лечения миомы матки до зачатия

в первой группе составило $6,3 \pm 3,1$ месяца против $8,2 \pm 2,2$ месяца во второй ($p < 0,05$). В то же время частота репродуктивных потерь (табл. 4) у женщин, которым не проводили консервативную терапию миомы матки на пре-концепционном этапе, была статистически незначимо выше. Беременность не закончилась деторождением у 8,0% пациенток первой и у 14,8% пациенток второй группы.

Беременность завершилась своевременными родами у 84,0% женщин первой и у 63,0% второй группы. Преждевременные роды произошли в сроке менее 32 недель гестации у 7,4% участниц второй группы, в первой группе в данном сроке гестации родов не было; в сроке 33–36 недель роды произошли у 8,0% женщин первой и у 14,8% второй

Осложнения беременности у обследованных женщин, n (%)

Осложнения гестации	Первая группа (n = 25)	Вторая группа (n = 27)	P
Преждевременные роды	2 (8,0)	6 (22,2)	0,054
Самопроизвольный выкидыш	1 (4,0)	3 (11,1)	0,054
Замершая беременность	1 (4,0)	1 (3,7)	0,996

группы. Перинатальные потери отсутствовали. Случаев нарушения питания узла миомы во время беременности в нашем исследовании не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у больных миомой матки имеют место как снижение, так и утрата фертильности. Первичное бесплодие отмечается у 18–24%, а вторичное — у 25% женщин. Беременность на фоне миомы матки осложняется угрозой прерывания в 25–31% случаев. Частота невынашивания при интрамуральном расположении узла миомы составляет 22%, а при его субмукозном расположении достигает 80% по данным литературы [1, 8].

В нашем исследовании частота вторичного бесплодия в первой и второй группах составила 23,1% и 28,1%. Отягощенный акушерский анамнез имел место у 31 (79,5%) пациентки в первой и у 18 (56,3%) во второй группе ($p < 0,05$). Репродуктивные потери в анамнезе зафиксированы у 12 (30,8%) женщин в первой группе и у 7 (21,8%) во второй. Обращает на себя внимание высокая частота замершей беременности в анамнезе (15,4%) у участниц первой группы. Вероятно, такая структура репродуктивных потерь обусловлена тем, что в первой группе преобладали пациентки с двумя узлами миомы и более (24 (61,5%) против 14 (43,8%); $p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [1, 8].

Результаты многочисленных исследований [18–21] демонстрируют высокую эффективность аГнРГ для уменьшения объема узлов миомы (на 20–70%) и объема матки (на 30–50%).

Анализ результатов нашего исследования показал, что средний объем доминантного узла снизился более чем на 25% от исходного у 66,7% пациенток ($p < 0,05$), а редукция объема доминантного узла составила в среднем 43,1%, что, бесспорно, указывает на высокую эффективность аГнРГ для консервативного лечения миомы матки и сопоставимо с данными других авторов [18–21].

В литературе разнятся сведения о характере васкуляризации узлов миомы до и после применения различных фармакологических препаратов для консервативной терапии миомы матки. По результатам исследования С. С. Chia и соавт. (2006), по окончании 4-недельного курса лечения аГнРГ характер перфузии узла миомы существенно не изменился [22]. Однако N. Kapelopoulos и соавт. (2003) сообщили о значимом повышении показателей КСК на уровне маточных артерий по окончании 3-месячного курса терапии аГнРГ, что указывает на снижение перфузии матки в целом и узла миомы в частности [23]. N. Takahashi и соавт. (2016) оценили с помощью МРТ степень регресса васкуляризации миометрия после применения аГнРГ в течение 4 месяцев в пилотном исследовании. Результаты этой работы показали уменьшение общего объема перфузии на 39% [24].

Анализ результатов нашего исследования свидетельствует, что изменение характера васкуляризации доминантного узла миомы по окончании терапии аГнРГ произошло у 77,4%

женщин ($p < 0,05$). Наличие перфузии по периферическому типу с повышением показателей КСК — прогностически благоприятный признак, указывающий на значимое снижение риска пролиферации опухоли, что в целом согласуется с результатами последних зарубежных исследований [24].

Точные сведения о частоте наступления спонтанной беременности на фоне наличия миомы матки в литературе не представлены. По данным некоторых исследований, интрамуральное расположение узла может негативно влиять на частоту наступления беременности в протоколах ЭКО (ОР = 0,684; 95%-ный ДИ: 0,587–0,796; $p < 0,001$) и частоту имплантации (ОР = 0,810; 95%-ный ДИ: 0,696–0,941; $p = 0,006$) [25]. Однозначно доказано негативное влияние миомы матки на фертильность лишь в случае субмукозно расположенного узла. В то же время установлено, что наличие миомы даже без деформации полости матки ассоциировано со снижением частоты живорождения на 18–27% (95%-ный ДИ: 4–44%) при лечении бесплодия методом ЭКО [6].

По результатам нашего исследования частота наступления спонтанной беременности после проведения терапии аГнРГ при наличии узлов миомы 2–6-го типов составила 64,1%, что может косвенно указывать на обоснованность выбора данной консервативной тактики в составе прегравидарной подготовки.

Течение беременности у пациенток с миомой часто осложняется невынашиванием, преждевременными родами и может быть сопряжено с маловесностью при рождении. Результаты метаанализа Р. С. Klatsky и соавт. (2008) показали, что наличие миомы матки ассоциировано с риском недонашивания (ОР = 1,5; 95%-ный ДИ: 1,3–1,7) [26]. Установлено также, что при интрамуральном расположении узла миомы растет риск невынашивания (ОР = 1,747; 95%-ный ДИ: 1,22–2,489; $p = 0,002$) [25].

Низкая частота репродуктивных потерь в нашем исследовании (8,0% в первой группе против 14,8% во второй) свидетельствует в пользу обоснования консервативной терапии миомы матки аГнРГ в составе прегравидарной подготовки на прекоцепционном этапе. Подтверждением правильности данной тактики служит и более низкая частота преждевременных родов у женщин первой группы. Так, на преждевременные роды в анамнезе указывали 20,5% пациенток, а после терапии аГнРГ беременность не доносили до срока лишь 8,0% женщин. В группе пациенток, не получавших аГнРГ, этот показатель остался на прежнем уровне (21,9% и 22,2% соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение агонистов ГнРГ (аГнРГ) (препарата Бусерелин-лонг) у пациенток с миомой матки в составе комплексной прегравидарной подготовки — высокоэффективный метод консервативной терапии данного гинекологического заболевания, позволяющий добиться редукции объема узла миомы и улучшения перфузии эндометрия. Эти эффекты имеют положительное значение для прогноза успешной имплантации.

После лечения миомы матки aГнРГ снижается частота репродуктивных потерь и недонашивания беременности, что

обосновывает их использование у пациенток с миомой матки и анамнезом невынашивания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Ищенко И. А., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М; 2010. 244 с. [Ishchenko I. A., Botvin M. A., Lanchinskii V. I. *Mioma матки: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie*. M.: Izdatel'skii dom Vidar-M; 2010. 244 s. (in Russian)]
- Клинические рекомендации. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5805. <http://www.agmu.ru/files/миома%20протокол.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. *Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya*. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 02.10.2015 № 15-4/10/2-5805. <http://www.agmu.ru/files/миома%20протокол.pdf> (in Russian)]
- Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Лебедев В. И., Пашков В. М., Коваленко М. В. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7(4): 7–18. [Strizhakov A. N., Davydov A. I., Lebedev V. I., Pashkov V. M., Kovalenko M. V. *Mioma матки: patogenez, diagnostika, lechenie*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7(4): 7–18. (in Russian)]
- Доброхотова Ю. Э., Хачатрян А. С., Ибрагимова Д. М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Ру*. 2013; 7(85, ч. I): 29–32. [Dobrokhotova Yu. E., Khachatryan A. S., Ibragimova D. M. *Mioma матки. Sovremennye voprosy patogeneza i medikamentoznoi reduktsionnoi terapii*. *Doktor.Ru*. 2013; 7(85, ch. I): 29–32. (in Russian)]
- Тотчиев Г. Ф., Девятова Е. А. Миома матки: современные методы лечения. *Акушерство и гинекология. Новости Мнения Обучение*. 2016; 1(11): 47–58. [Totchiev G. F., Devyatova E. A. *Mioma матки: sovremennye metody lecheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti Mneniya Obuchenie*. 2016; 1(11): 47–58. (in Russian)]
- Purohit P., Vigneswaran K. *Fibroids and infertility*. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016; 5: 81–8.
- Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Цапиева Е. О. Медикаментозная терапия обильных менструаций: вчера и сегодня. *Доктор.Ру*. 2013; 7(85, ч. I): 33–7. [Andreeva E. N., Khamoshina M. B., Tsapieva E. O. *Medikamentoznaya terapiya obil'nykh menstruatsii: vchera i segodnya*. *Doktor.Ru*. 2013; 7(85, ch. I): 33–7. (in Russian)]
- Буянова С. Н., Юдина Н. В., Гукасян С. А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12(5): 67–71. [Buyanova S. N., Yudina N. V., Gukasyan S. A. *Reabilitatsiya reproduktivnoi funktsii u zhenshchin s miomoi матки, stradayushchikh бесплодием i nevnashivaniem beremennosti*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 12(5): 67–71. (in Russian)]
- Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. *Fibroid growth and medical options for treatment*. *Fertil. Steril.* 2014; 102(3): 630–9.
- Шатунова Е. П., Дахнюк С. Е. Клинический опыт консервативного лечения миомы матки. *Пробл. репродукции*. 2016; 3: 53–6. [Shatunova E. P., Dahnjuk S. E. *Klinicheskij opyt konservativnogo lecheniya miomy матки*. *Probl. reprodukcii*. 2016; 3: 53–6. (in Russian)]
- Gurusamy K. S., Vaughan J., Fraser I. S., Best L. M. J., Richards T. *Medical therapies for uterine fibroids — a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0149631.
- Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baro F. et al. *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*. *New Engl. J. Med.* 2012; 366(5): 421–32.
- Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B. C. et al. *Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate*. *Fertil. Steril.* 2014; 101(6): 1565–73.
- Девятова Е. А. Аномалии расположения и прикрепления плаценты — факторы риска недонашивания беременности, кесарева сечения и неблагоприятных перинатальных исходов. *Акушерство и гинекология. Новости Мнения Обучение*. 2016; 3(13): 17–24. [Devyatova E. A. *Anomalii raspolozheniya i prikrepleniya platsenty — faktory riska nedonashivaniya beremennosti, kesareva secheniya i neblagopriyatnykh perinatal'nykh iskhodov*. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti Mneniya Obuchenie*. 2016; 3(13): 17–24. (in Russian)]
- Munro M. G., Critchey H. O., Fraser I. S. *The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them?* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(4): 259–65.
- Озерская И. А. Эхография в гинекологии. М.: ВИДАР; 2013. 564 с. [Ozerskaja I. A. *Jehografija v ginekologii*. M.: VIDAR; 2013. 564 s. (in Russian)]
- Радзинский В. Е., Пустотина О. А., Верижникова Е. В., Дикке Г. Б., Иловайская И. А., Курмачёва Н. А. и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. [Radzinskij V. E., Pustotina O. A., Verizhnikova E. V., Dikke G. B., Ilovajskaja I. A., Kurmachjova N. A. i dr. *Pregravidarnaja podgotovka: klinicheskij protokol*. M.: Redakcija zhurnala StatusPraesens; 2016. 80 s. (in Russian)]
- Хардииков А., Клишкин А., Петров С. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов при лечении миомы матки. *Врач*. 2016; 5: 22–5. [Hardikov A., Klimkin A., Petrov S. *Agonisty gonadotropin-riлизинг-gormonov pri lechenii miomy матки*. *Vrach*. 2016; 5: 22–5. (in Russian)]
- Khan A. T., Shehmar M., Gupta J. K. *Uterine fibroids: current perspectives*. *Int. J. Womens' Health*. 2014; 6: 95–114.
- Lethaby A., Vollenhoven B., Sower M. *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD000547.
- Vilos G. A., Allaire C., Philippe-Yves Laberge Ph. Y., Leyland N. *The management of uterine leiomyomas*. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015; 37(2): 157–78.
- Chia C. C., Huang S. C., Chen S. S., Kang J. Y., Lin J. C., Lin Y. S. et al. *Ultrasonographic evaluation of the change in uterine fibroids induced by treatment with a GnRH analog*. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2006; 45(2): 124–8.
- Kanelopoulos N., Dendrinou N., Oikonomou A., Panagopoulos P., Markussis V. *Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy*. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 82(1): 41–7.
- Takahashi N., Yoshino O., Hiraike O., Maeda E., Nakamura M., Hori M. et al. *The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI*. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1907.
- Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. *The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility*. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015; 37(3): 277–85.
- Klatsky P. C., Tran N. D., Caughey A. B., Fujimoto V. Y. *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(4): 357–66. ■

Библиографическая ссылка:

Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартанян Э. В., Петухова Н. Л., Зинченко Н. А., Михайлюкова А. С. Консервативная терапия миомы матки и спонтанная беременность у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе // *Доктор.Ру*. 2017. № 7 (136). С. 21–27.

Citation format for this article:

Devyatova E. A., Tsaturova K. A., Vartanyan E. V., Petukhova N. L., Zinchenko N. A., Mikhailukova A. S. *Conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Spontaneous Pregnancy in Patients with a History of Reproductive Loss*. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 21–27.