

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**
**АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ИМ. А.АЛИЕВА**

На правах рукописи

ИЛАХА АРИФ кызы ГАДЖИЕВА

**ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН
СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
ПРИ МИОМЕ МАТКИ**

3215.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2018

Работа выполнена на кафедре «Акушерство - гинекологии 1»
Азербайджанского Медицинского Университета

Научный руководитель:

доктор наук по медицине,
профессор

Н.М. Камилова

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине,
профессор

Л.М. Рзакулиева

доктор философии по медицине

И.И. Алекперова

Ведущее учреждение: НИИ Акушерство и Гинекологии (отделение Гинекологии) при Министерстве Здравоохранения Азербайджанской Республики

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г,
в ___ часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.041
Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования
врачей им. А.Алиева.

Адрес: AZ 1012, г. Баку, Тбилисский проспект, квартал 3165.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А.Алиева

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

**диссертационного
совета FD 03.041, д.ф.м.**

С.А. Акпербекова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Миома матки (ММ) относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы женщин старшего репродуктивного возраста и наблюдается, по данным разных авторов, у 10-30% пациенток старшего репродуктивного возраста, без выраженной тенденции к снижению частоты [Сидорова И.С., 2002; Сидорова И.С., Агеев М.П., 2012]. Миомой матки страдают 25-30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место после воспалительных заболеваний гениталий. Несмотря на низкую вероятность малигнизации (1%), до 2/3 пациенток старшего репродуктивного возраста, страдающих миомой матки, подвергаются оперативному лечению, причем 60-96% всех операций являются радикальными и приводят к потере репродуктивной и менструальной функции у женщин старшего репродуктивного возраста [Jespers V., Menten J., Smet H., et al. 2012].

Фоном для усиленного роста миоматозных узлов в перименопаузальном периоде считаются длительные нейроэндокринные нарушения [Янченко О.С., Новиков В.В., 2008; Литвинова Н.А., Нуруллин Р.Ф., Титченко И.П., 2009; Киселев В.И, Сидорова И.С., Муйжнек Е.Л., 2011; Donnes J., Dolmans M.M., 2016].

Миома матки часто сочетается с различными экстрагенитальными заболеваниями: ожирением (64%), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (60%), функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (40%); гипертонической болезнью (19%), невротами и невротоподобными состояниями (11%), эндокринопатиями (4,5%) [Литвинова Н.А., Нуруллин Р.Ф., Титченко И.П., 2009; Duhan N., 2011]. Кроме того, при оценке риска возникновения миомы матки не исключается генетическая предрасположенность ее развития. Несмотря на значительный прогресс в исследовании миомы матки и многочисленные гипотезы, объясняющие ее возникновение и течение, миома матки продолжает оставаться наиболее частой причиной операций в гинекологии. Ряд ключевых моментов патогенеза этого заболевания остаются дискуссионными и недостаточно изученными, что и не позволяло поднимать вопрос о прогнозировании, возможностях профилактики, ранней диагностике и патогенетическом комплексном

лечении миомы матки. Известна важная роль половых гормонов, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в развитии миомы матки. Считается, что основная роль в возникновении и росте миомы принадлежит синергическому влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста и иммунореактивного инсулина. Нарушение гормонального фона влияет не только на рост миомы матки, но также оказывает воздействие на функции многих органов и систем.

Современные исследования этиологии, патогенеза данного заболевания убеждают, что при условии ранней диагностики своевременная патогенетическая терапия может полностью заменить хирургическое вмешательство или значительно уменьшить его объем [Horhoianu I.A., Horhoianu V.V., Joita D. et al. 2012; Kriplani A., Awasthi D., et al. 2012].

Цель исследования:

Определить оптимальную тактику пациенток старшего репродуктивного возраста с миомой матки для сохранения репродуктивного здоровья.

Задачи исследования:

1. На основе проспективного анализа уточнить структуру и клинические особенности миомы матки у женщин старшего репродуктивного возраста.

2. Провести оценку клинико-лабораторных показателей при различных вариантах терапии у пациенток старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

3. Изучить состояние гормонального гомеостаза больных с миомой матки при проведении терапии "Улипристал ацетатом".

4. Изучить эхографические показатели миоматозных узлов по данным ультразвукового исследования и доплерометрии у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

5. Оценить клиническую эффективность "Улипристал ацетата" в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

Научная новизна:

В исследовании сопоставлены показатели клинико-лабораторных методов обследования женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

Проведен анализ эффективности терапии миомы матки у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки при прове-

дении медикаментозной терапии.

Изучено влияние различных видов терапии на основании показателей гормонального обмена и эхографических критериев у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

Доказано отсутствие рецидивов заболевания через 12 месяцев после терапии "Улипристал ацетатом" у 92 % больных с миомой матки.

На основании проведенного исследования, принимая во внимание различный механизм видов терапии, как консервативный, так и хирургический у женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки был разработан алгоритм для выбора метода терапии на основании клинико-лабораторных показателях.

Практическая значимость:

Продемонстрировано, что органосохраняющее медикаментозное лечение при миоме матки в старшем репродуктивном возрасте не только возможно, но и целесообразно.

Оценены границы эффективности методов скрининга показателей, полученных при гормональном и ультразвуковом исследованиях. Обосновано применение ультразвукового исследования и доплерометрии, как более точного метода диагностики миомы матки

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать методы диагностики, консервативного лечения и реабилитации женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты данной работы существенно расширяют теоретические знания для формирования группы риска женщин старшего репродуктивного возраста по развитию миомы матки, их прогрессирования и лечения.
- Дифференцированный подход к назначению "Улипристал ацетата" в качестве медикаментозной терапии женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки позволяют повысить клиническую эффективность, а также уменьшить число побочных эффектов.
- На основе полученных данных будут выявлены направления, по которым возможна и необходима профилактика миомы матки.

Реализация и апробация работы: Фрагменты диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции посвя-

щенной 100 лет В.Ахундову (Баку, Азербайджан, 2016 г.) и конференции – Онкология XXI век (Тбилиси, Грузия 6-12 мая, 2017). По теме диссертации, опубликовано 9 печатных работ (из них 2 тезиса).

Внедрение в практику. Полученные результаты внедрены в учебно-практическую работу кафедр Акушерства и гинекологии I и II АМУ, а также врачей Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им.А.Алиева, Научно-Исследовательского Института Акушерства-Гинекологии.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на научной конференции, первичное обсуждение работы проведено на совместном заседании кафедры «Акушерство-гинекология 1», АМУ (пр.№6, 13 октября 2017 г.). Апробация диссертационной работы осуществлено на Апробационном Семинаре Диссертационного Совета FD 03.041 в Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева (пр.№4, 28 декабря 2017 г.).

Использование тест-таблиц для формирования групп риска по развитию миомы матки, внедрено в работу женских консультаций г. Баку.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора - литературы, главы, характеризующей методологию и дизайн исследования, двух глав собственных результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Указатель литературы включает 232 источника, в том числе 144 отечественных и 88 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 11 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базах кафедры акушерства и гинекологии I Азербайджанского Медицинского Университета за период 2012-2015гг. Для детального анализа заболеваний репродуктивной сферы была разработана собственная карта обследования

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями включения и исключения были сформированы группы обследования

Критерии включения:

- старший репродуктивный возраст;
- наличие миомы матки;

- отсутствие патологии со стороны эндометрия и яичников;
- двухфазный менструальный цикл;
- исключение гормональной терапии миомы матки в течение 6 месяцев до начала обследования.

Критерии исключения:

- молодой и средний репродуктивный возраст;
- аномальные маточные кровотечения;
- подозрения на гиперпластические процессы эндометрия;
- органическая патология органов малого таза;
- сопутствующая экстрагенитальная патология.

Возраст наблюдаемых варьировал от 35 до 50 лет. Большинство пациенток с миомой матки были не старше 45 лет.

Нами выполнена оценка современных методов диагностики миомы матки и определено их место в алгоритме обследования пациенток с целью выбора метода лечения. Используемые объективные диагностические методы исследования представлены в таблице 1.

Клиническое обследование включало традиционный сбор анамнеза. При этом обращали внимание на характер менструальной функции, исход предшествующих беременностей, перенесенные гинекологические, экстрагенитальные заболевания.

Была составлена унифицированная информационная карта, в которую включались анамнез больных, анализ основных и сопутствующих жалоб, характеристика перенесенных заболеваний, оперативных вмешательств по поводу акушерской, гинекологической либо экстрагенитальной патологии.

Для оценки гормонального статуса до начала терапии, на фоне курса лечения и в последующем менструальном цикле в различные фазы цикла: в фолликулярную фазу, перивуляторный период и в среднюю лютеиновую фазу – проводилось определение эстрадиола (Э), прогестерона (ПГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), а также кортизола (К). Определение указанных гормонов осуществлялось в плазме крови с использованием радиоиммунного анализа с применением стандартных наборов фирмы «Иммунотек» (Чехия) на радиоизотопном анализаторе «Гамма-800» (Наркотест), по методике, рекомендуемой производителем.

Таблица 1

Методы и объем исследования

Методы исследования	Количество
Клинический, биохимический анализ крови	1760
Показатели свертывающей системы (развернутая коагулограмма)	140
Гормональный профиль: фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормон (ФСГ, ЛГ), пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кортизол	2600
Трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ	420
Допплерография	280
МРТ	35
УЗИ молочных желез	140
Кольпоскопия	140
Гистероскопия	110
Гистологическое исследование соскобов и макропрепаратов	40
Гистологическое исследование макропрепаратов	40
ВСЕГО:	5705

В целях оценки состояния органов малого таза до начала терапии, а также динамической оценки эффективности лечения использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ) с помощью аппарата фирмы Sono Scape SSI 8000 (Китай).

Для оценки кровотока проводилось доплерографическое исследование сосудов.

Для осуществления необходимой статистической обработки собранные первичные данные вносились в базу в виде таблиц-файлов, для обработки которых применялись возможности программы Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Там же производилась первичная группировка материала, отдельные статистические расчёты.

Для всех параметров при статистической обработке построенных вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M -Mean), среднеквадратического отклонения ($a = \text{Std. Dev.}$) и стандартная ошибка ($t = \text{Std. Error}$). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью t -критерия Стьюдента.

Статистическая гипотеза считалась достоверной при её уровне

не менее $p < 0,05$. Отметим, что статистическая значимость различий принималась при соответствующем её уровне не менее чем по двум критериям. Кроме того, для установления значимости различий и её уровня использовали непараметрические критерии: критерий знаков и критерий Вилкоксона – для парных выборок; серийный критерий Вальда-Вольфовица, критерий Вилкоксона-Манни-Уитни и двухвыборочный тест Колмогорова-Смирнова – для непарных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущей жалобой у большинства пациенток меноррагий, болевого синдрома. Возраст пациенток обеих групп находился в пределах от 35 до 50 лет.

По длительности заболевания наибольшее количество пациенток приходится на давность до 5 лет – 54 (38,6%), от 6-10 лет 51 (36,4%), меньшее число пациентов вошли в исследование с давностью заболевания от 11 лет - 35 (25%). Основными жалобами были боли в нижнем отделе живота и пояснично-крестцовой области различной интенсивности, у большинства больных они носили текущий, ноющий характер. Нарушения функции мочевого пузыря (дизурические расстройства), наблюдались у 57 (40,7%) пациенток. Запорами страдали 62 женщины (44,3%). Со стороны психоэмоционального состояния в большинстве исследуемых отмечались жалобы на слабость, повышенную тревожность, раздражительность и т.д.

Основными параметрами оценки эффективности комбинированной терапии в нашем исследовании являлись: уменьшение тяжести клинических симптомов заболевания – болевого синдрома, меноррагий, снижение риска рецидива заболевания.

Сопоставление женщин по социальному статусу, характеру профессиональной деятельности, экологической обстановке в месте их проживания, уровню образования, перенесенной соматической и гинекологической заболеваемости не выявило различий в выделенных группах, что позволило считать последние репрезентативными.

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что беременность имели в анамнезе 59 (98,3%) пациентки в основной группе и 38 (95%) пациенток в группе сравнения, 37 (92,5%) в контрольной группе. Отметим, что у пациенток группы контроля количество абортотомного больше по сравнению с пациентками основной группы. Ме-

дицинские аборт в основной группе имели в анамнезе 55 (91,7%) женщин, в группе сравнения – 36 (90%) и в контрольной группе 32 (80%) По 1-3 аборта в анамнезе имели 24 (40%) женщин основной, 19 (47,5%) женщин группы сравнения и 15 (37,5%) женщин контрольной группы, по 4-6 аборт – 15 (25%), 11 (27,5%) и 15 (37,5%) женщин соответственно ($P<0,05$), по 6 – 9 аборт – 7(11,7%), 4 (10%) и 1 (2,5%) женщин соответственно ($P<0,05$), 10 и более – 9 (15%), 2 (5%) и 1 (2,5%) соответственно.

В структуре гинекологической заболеваемости преобладали воспалительные заболевания гениталий: хронический эндометрит и аднексит, соответственно были обнаружены в (12) 20% и (17) 28,3% случаев в основной группе, а также в (11) 27,5% и (14) 35% группе сравнения и (10) 25% и (16) 40% наблюдений в контрольной группе. Кроме того выявлено сочетание эндометриоза (аденомиоза, эндометриозных кист яичника) с миомой матки и кистой яичника у 2(3,3%) пациенток основной у 3 (7,5%) женщин группы сравнения и 3 (7,5%) пациенток группы контроля. Представляет несомненный интерес анализ влияния наличия различных гинекологических и соматических заболеваний у родственников на риск возникновения миомы матки К большому сожалению среди исследуемого контингента во всех 3-х группах из 140 пациенток у 38, что составляет 27,1%, уже среди родственников I степени, т.е. матери, была выявлена миома матки. Выявлено, что достоверно чаще встречались онкологические заболевания и ОГА у родственников женщин основной группы по сравнению с родственниками группы сравнения и контрольной группы.

Таким образом, на основании тщательного сбора анамнестических данных охватывающих репродуктивный потенциал отмечались чаще искусственные аборт и осложнения после них (кровотечения и воспалительные заболевания половой сферы), самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, а также внематочная беременность.

При ультразвуковой диагностике подслизистой или межмышечной миомы матки с центрипетальным ростом особое внимание следует уделять состоянию срединной маточной структуры (степени деформации М-эха). При УЗИ подслизистые узлы миомы визуализируются в виде округлых или овоидных образований с ровными контурами и средней эхогенностью, расположенных в расширенной полости матки. Как правило, форму полости матки изменяют лишь субму-

козные узлы больших размеров. При небольших размерах опухоли отмечают увеличение только переднезаднего размера М-эха. При центрипетальном росте интерстициального узла всегда определяется деформированная полость матки с ровными контурами (независимо от размеров узла). При этом акустические признаки миомы визуализируются как около вогнутой поверхности полости матки и М-эха, так и в прилежащем миометрии.

Анализируя количество миоматозных узлов у пациенток в группах обследования, мы выявили, что у 12 (20%) женщин в основной группе, у 10 (25%) женщин группы сравнения и у 4 (10%) – в контрольной группе были одиночные узлы. Остальные пациентки имели множественную миому матки - 48 (80%) больных в основной группе, 30 (75%) в группе сравнения и 36 (90%) в контрольной группе. Количество опухолевых узлов колебалось от 1 до 4, причём в обеих группах у наибольшего количества женщин 22 (36,7%) в основной и 8 (20%) в группе сравнения и у 8 (20%) женщин контрольной группы диагностировано 2 миоматозных узла. Четыре опухолевых узла в основной группе были обнаружены у 11 (18,3%) пациенток, в группе сравнения у 8 (20%) женщин, и в контрольной группе у 11(27,5%) женщин.

Размеры узлов колебались от 0,6 до 8 см, форма узлов была округлая или овальная, контуры ровные, эхогенность в большинстве случаев несколько сниженной, а звукопроводимость чаще пониженной.

У пациенток основной группы было обнаружено, что рост опухоли наблюдался у 11 женщин, что составило 18,3% или 7,8% от общего количества пациенток. Субсерозная локализация узлов выявлена у 23 (15,9%) пациенток, интерстициальная - у 34 (23,5%). Субмукозное расположение узла констатировано у 86 (59,3%) и его отек - у 3 (2,7%) больных, сочетанное расположение отмечено у 25 (41,7%) женщин.

Таким образом, наиболее частой локализацией миоматозных узлов при сочетании доброкачественных процессов в матке в основной группе было их субмукозное расположение.

Эхоструктура опухолевых узлов была нами подразделена преимущественно на гипоэхогенную, изоэхогенную и гиперэхогенную.

Интерстициальные миоматозные узлы имели преимущественно гипоэхогенную структуру (55,9%) и занимали второе место в общей

структуре изоэхогенных узлов – 59,3% (на первом месте были субмукозные узлы - 60,5%).

Субсерозные миоматозные узлы несколько чаще выглядели гипоэхогенными (65,2%), а на долю изоэхогенной и гиперэхогенной структуры узлов приходилось по 17,4%.

В группе сравнения субсерозная локализация узлов выявлена у 14 (16,3%) пациенток, интерстициальная - у 24 (27,9%). Субмукозное расположение узла констатировано у 38 (44,2%), сочетанное расположение отмечено у 16 (40%) женщин. Таким образом, в группе сравнения большинство пациенток имели субмукозные миоматозные узлы.

Чаще всего 48,8% (42) в группе сравнения миоматозные узлы также имели гипоэхогенную структуру.

На основании проведенного исследования, установлена высокая информативность трансвагинальной эхографии в диагностики миом матки (96,4%) по сравнению с трансабдоминальной методикой (84%).

В контрольной группе субсерозная локализация узлов выявлена у 48 (41,7%) пациенток, интерстициальная - у 36 (31,3%). Субмукозное расположение узла констатировано у 31 (27%), сочетанное расположение отмечено у 28 (70%) женщин. Таким образом, в контрольной группе большинство пациенток имели субсерозные миоматозные узлы (рис.1).

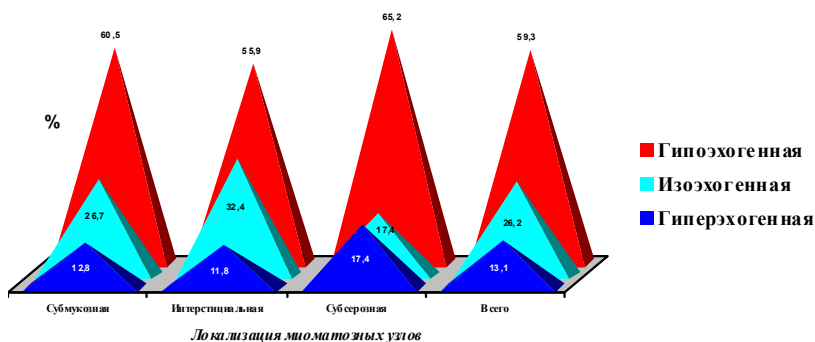


Рис. 1. Распределение частоты эхоструктуры миоматозных узлов в зависимости от их локализации в основной группе

Нарушение гормональных взаимоотношений, как известно, играет ведущую роль также и в патогенезе доброкачественных опухолей яичника. Нами проведено исследование гормонального статуса 60 пациенток основной группы, у 40 женщин группы сравнения и 40 обследуемых в контрольной группе.

Проведенные нами исследования показали, что прием препарата «Улипристала ацетата» вызывает значительные изменения со стороны концентрации прогестерона и эстрадиола, приближаясь к показателям здоровых женщин, способствует регрессу миоматозных узлов.

Содержание пролактина статистически значимо снижалось у пациенток, получавших препарат «Улипристал ацетат» с $24,460,83$ до $17,27 \pm 0,47$ ($p_{I-VI} < 0,001$). Во второй группе отмечалась положительная динамика содержания пролактина в крови, однако изменения были статистически не значимыми ($p_{I-VI} < 0,001$).

При изучении концентрации свободного тестостерона (Т) в основной и контрольной группах, на I и XII месяцах нами не было выявлено значительных изменений. Однако, среди пациенток группы сравнения отмечалось достоверное повышение тестостерона с $1,73$ до $2,94 \pm 0,19$.

Одним из основополагающих факторов риска развития миомы является стресс, который проявляется нарушением секреции гормона кортизола. У пациенток основной группы уровень кортизола до начала лечения составил $454,38 \pm 0,33$, на VI месяце концентрация снизилась уже до $377,50 \pm 7,99$ ($p_{I-VI} < 0,001$). Через год после начала лечения у респондентов отмечалось уменьшение до $252,45 \pm 6,50$, т.е. полученные данные соответствовали нормативным показателям. При сопоставлении с клинической картиной I наблюдается значительное улучшение со стороны психоэмоционального фона у пациенток основной группы.

Среднее содержание ФСГ существенно снижалось как в случае применения «Улипристал ацетат» $36,77 \pm 0,38$ до $18,76 \pm 0,21$ и после как $36,31 \pm 0,52$ до $28,32 \pm 1,55$.

Таким образом, полный или частичный клинический эффект на фоне приема «Улипристала ацетат» отмечается у большинства пациенток основной группы. Тенденция к снижению эстрадиола и повышение прогестерона является отражением нормализации гормонального баланса. На фоне проводимого медикаментозного лечения суще-

ственно снизилась частота нарушения менструального цикла, психоэмоциональные нарушения, при этом более выраженный клинический эффект отмечен у пациенток основной группы.

Изменение показателей гормонального статуса, полученного нами у обследуемых при динамическом наблюдении вне зависимости от выбора терапии подтверждают важность изучения гормонального баланса, как метода ранней диагностики миомы матки.

В качестве ранних критериев диагностики на доклиническом этапе выявления миомы матки мы предлагаем использовать показатели уровней прогестерона, эстрадиола и кортизола в периферической крови групп высокого риска по развитию миомы матки.

Консервативная терапия включала немедикаментозное лечение (строгое соблюдение гигиенического режима, предусматривающего дозированную физическую нагрузку, психологическая коррекция, направленная на повышение уверенности в наступлении беременности и объяснение необходимости «медикаментозного климакса», физиолечение – в частности, лазеротерапия, электрофорез с калием и йодом) и медикаментозное негормональное лечение (витамиотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, пролонгированные агонисты гонадолиберина). После завершения терапии миомы и ликвидации эндометриоидных очагов использовалась гормональная терапия (короткими 3-5 курсами в послеоперационном периоде – монофазные гормональные низкодозированные оральные контрацептивы, гестагены).

Учитывая репродуктивные намерения женщин, вошедших в основную группу, и клинические проявления заболевания, мы выбрали несколько схем терапии миомы, предусматривающих в том числе коррекцию сопутствующих соматических нарушений (в частности, ожирения).

Общая лечебная тактика предусматривала снятие у пациенток негативных эмоций, физического и психического переутомления, уменьшение или ликвидацию хронических интоксикаций (или инфекций). Лечение осуществлялось поэтапно.

Далее медикаментозная коррекция миомы матки зависела от степени его распространения. В зависимости от консервативного метода терапии пациентки были разделены на 2 группы: основная и сравнения. В основную группу вошли пациенты терапия которых бы-

ла основана на применении препарата «Улипристал ацетат» («Эс-мия»). В группе сравнения в качестве патогенетической терапии миомы были использованы комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – марвелон, регулон, Диана 35, пептидные аналоги гонадотропин релизинг – гормонов (аГнРГ) – бусерилин, гозерилин. Препараты применялись в течение VI месяцев, затем после отмены аГнРГ в течение последующих 3 месяцев во вторую фазу менструального цикла назначались производные прогестерона – Дюфастон, Утрожестан. Менструальный цикл у 11 (27,5%) пациенток менструальный цикл восстанавливался через 1 месяц, у 5 (12,5%) – в течение VI месяцев.

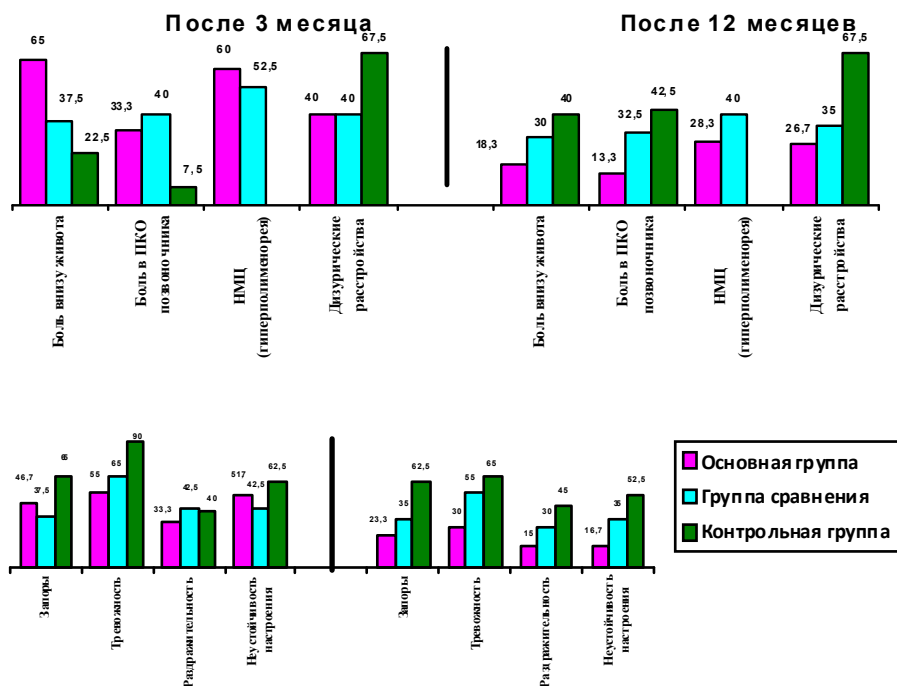


Рис. 2. Динамика основных клинических симптомов у больных миомой матки через 3 и 12 месяцев после лечения (в %-ах)

Через VI месяцев после начала терапии в основной группе, получавших Улипристат ацетат удалось достичь аменореи. В группе сравнения отмечалось снижение, как продолжительности, так и количества теряемой крови. У 19 (47,5%) пациенток контрольной группы, которым было проведено хирургическое вмешательство не наблюдалось изменение как со стороны продолжительности, так и кровопотери. Дизурические расстройства и запоры в основной группе и группе сравнения несколько уменьшились, однако в контрольной группе остались без изменений. Жалобы на тревожность в основной группе отмечались у 55% ($p < 0,05$), раздражительность – у 33,3%, неустойчивость настроения – у 51,7% пациенток.

По исходу XII месяцев лечения в основной группе отмечалось улучшение психоэмоционального статуса: жалобы на тревожность отмечались у 30% , раздражительность – у 15% , неустойчивость настроения у 16,7%.

Таким образом в основной группе «Улипристат ацетат» обеспечил положительный эффект после окончания терапии, приводя к устранению нарушения менструального цикла у 85%, однако применение гормональных препаратов у пациенток группы сравнения не дает достаточную эффективность в связи с быстрым возвращением симптоматики миомы матки. Следует отметить, что, к сожалению, в группе контроля, где было проведено хирургическое вмешательство, даже при сохраненной матки наблюдается неблагоприятная клиническая картина.

Разработка новых методов терапии миомы матки с применением «Улипристала ацетата» может способствовать снижению числа рецидивов заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления женщин старшего возраста при миоме матки до начала терапии (оперативное, консервативное) характеризуются нарушениями менструального цикла (4,0%), нарушением менструальной функции (52,2 %), болевым синдромом (31%), высокой гинекологической (64%) и экстрагенитальной (47 %) заболеваемостями.

2. После проведения медикаментозной терапии препаратом «Улипристат ацетат» (Гедеон Рихтер, Венгрия) через 12 месяцев наблюдается достоверное улучшение репродуктивного здоровья: снижается частота нарушений менструального цикла (17%), гиперполименореи (28%), выраженности болевого синдрома (28 %).

3. Применение «Улипристат ацетат» сопровождается снижением активности эстрадиола, повышением содержания в крови уровня прогестерона, ФСГ, ЛГ и экскреции кортизола. Гормональные изменения характеризовались развитием гипоэстрогениемией (с $323,73 \pm 10,74$ до $113,4 \pm 5,91$). На фоне терапии наблюдалась нормализация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, проявляющаяся достоверным снижением уровней гонадотропных гормонов (ФСГ – $13,82 \pm 0,34$, ЛГ – $13,35 \pm 0,5$, $p < 0,001$, гиперпрогестеимией ПГ – $21,5 \pm 0,48$, $p < 0,001$). Эти изменения влияли на тяжесть побочных эффектов. Через 6 месяцев терапии объем матки уменьшается от исходного на 62%, по данным эхографических исследований.

4. Положительные результаты по устранению клинических проявлений при медикаментозной терапии и отсутствие их рецидива после 12 месяцев были достигнуты в 92 %.

5. Использование «Улипристата ацетат» значительно улучшает качество жизни пациенток старшего репродуктивного возраста (выраженные вазомоторные и психические проявления). Максимально благоприятные показатели качества жизни женщин старшей возрастной группы с миомой матки наблюдается через 12 месяцев после проведенной терапии.

6. Сочетанное использование данных клинического наблюдения и оценка эхографических и гормональных показателей у пациенток старшего репродуктивного возраста позволяет дифференцированно подходить к назначению терапии с преобладанием консервативного метода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор метода медикаментозной терапии при миоме матки зависит от возраста, размеров матки, а также размеров, структуры и локализации миоматозных узлов, оценки клинических проявлений, учета показаний и противопоказаний к назначению данного препарата.

2. Дозировка и длительность приема «Улипристата ацетат» составляет 5 мг 1 раз в сутки 2 курса по 3 месяца при миоме матки менее 10 нед. и 3 курса по 3 месяца при миоме матки более 10 нед. Рекомендованный максимальный размер миоматозных узлов- 3 см, отсутствие эхографических признаков венозного застоя и отека тканей в узлах миомы матки.

3. При условии соответствия миомы матки вышеуказанным параметрам целесообразно применение препарата «Улипристат ацетат» в качестве самостоятельной терапии.

4. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к назначению вида медикаментозной терапии в составе комбинированного лечения у больных с миомой матки, предусматривает обязательное исследование в динамике гормонального статуса и эхографических показателей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные подходы консервативному лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2012, №3, с.22-27 (соавт.: Камилова Н.М.).
2. Uşaqlıq mioması olan qadınların anamnezinin xüsusiyyətləri və ümumi klinik müayinələrin nəticələri // *Sağlamlıq* 2014, №1, s.83-87 (соавт.: Камилова Н.М.).
3. Анализ основных клинико анамнестических показателей женщин старшего репродуктивного возраста с миомой матки // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2016, №2, s.114-118 (соавт.: Камилова Н.М., Султанова И.А.).
4. Диагностическая ценность ультразвукового обследования при миоме матки // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2016, №4, s.166-172 (соавт.: Камилова Н.М., Султанова И.А., Гусейнова В.А.).
5. Обоснование лечения миомы матки препаратом «Улипристал ацетат» по данным доплерометрического исследования // *Sağlamlıq*, 2016, №6, s.57-61
6. Различия в основных клинических показателях у больных с миомой репродуктивного возраста // *V.Y.Axubdovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu*. Bakı 2016, s.125-126 (соавт.: Камилова Н.М.).
7. Эффективность улипристала ацетата («Эсмия») при лечении миомы матки // *Azərbaycan əscaçılıq və farmakoterapiya jurnalı*. Bakı 2016, №1, s.43-47 (соавт.: Камилова Н.М.).
8. Клиническая эффективность улипристала ацетата при миоме матки у женщин старшего репродуктивного возраста // *Oncology - XXI Century*. Tbilisi, Georgia, 6-12 may, 2017, s.105-114 (соавт.: Камилова Н.М., Султанова И.А., Алиева Е.О).
9. Показатели гормонального статуса женщин с миомой матки старшего репродуктивного возраста на фоне гормонотерапии // *Якутский медицинский журнал*, 2017, №1, вып.57, с.27-29 (соавт.: Камилова Н.М., Султанова И.А.).

İLƏHƏ ARİF qızı HACIYEVA

YUXARI REPRODUKTİV YAŞLI QADINLARDA UŞAQLIQ MİOMASI ZAMANI GENERATİV FUNKSİYANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

XÜLASƏ

Uşaqliq mioması (UM) yuxarı reproduktiv yaşlı qadınların reproduktiv sistemi orqanlarında ən çox yayılmış xoşxassəli şişlər sırasına aiddir. Bir sıra müəlliflərin məlumatlarına əsasən yuxarı reproduktiv yaşlı pasiyentlərin 10-30%-də müşahidə olunur və onun tezliyi azalma tendensiyasına malik deyildir.

Tədqiqatın məqsədi reproduktiv sağlamlığın qorunması üçün uşaqliq mioması olan yuxarı reproduktiv yaşlı pasiyentlərin optimal davranış taktikasının işlənilib hazırlanmasından ibarətdir.

Əsas qrup 3 ay ərzində gündə bir tablet olmaqla “Ulipristat asetat” (Gedeon Rixter, Macarıstan) preparatı ilə hormonal terapiya tətbiq edilmiş 60 pasiyentdən təşkil olunmuşdur. Təkrar müalicə 3 ay sonra, həmin sxem üzrə həyata keçirilmişdir (I qrup). Müqayisə qrupu 40 nəfər pasiyentdən ibarət olmuşdur, onlardan 12 nəfəri gestagenlər qəbul etmiş (Dufaston, Utrojestan), 10 nəfər xəstəyə 1 ildən artıq müddət ərzində UDS “Mirena”, 18 nəfər xəstəyə isə 4 ay ərzində müxtəlif preparatlarla (Marvelon, Diane-35, Requilon) hormon terapiyası təyin edilmişdir. Nəzarət qrupu (III qrup) uşaqliq mioması diaqnozu səbəbi ilə müxtəlif operativ müdaxilələr tətbiq edilmiş 40 pasiyentdən ibarət olmuşdur.

“Ulipristat asetat” (Gedeon Rixter, Macarıstan) preparatı ilə aparılmış medikamentoz terapiyadan 12 ay sonra reproduktiv sağlamlığın dürust yaxşılaşması müşahidə edilmişdir.

“Ulipristat asetat”ın tətbiqi estradiolun azalması, qanın tərkibində progesteronun, FSH, LH səviyyəsinin artması və kortizolun ekskresiyası ilə müşayiət olunmuşdur. Hormonal dəyişikliklər hipoestrogenimiyanın inkişafı ilə səciyyələndirilmişdir. Terapiya fonunda, qonadotrop hormonların səviyyəsinin aşağı enməsi nəticəsində hipotalamus-hipofizar-yumurtalıq sisteminin normallaşması müşahidə edilmişdir. Bu dəyişikliklər yan təsirlərin ağırlığına təsir etmişdir. Terpiyanın 6 ayından sonra, exoqrafik tədqiqatların nəticələrinə görə, uşaqliqın həcmi əvvəlki vəziyyətindən 62% kiçik olmuşdur, 12 aydan sonra residivlərin olmaması 92% əldə edilmişdir.

HAJIYEVA ILAHA ARIF

FEATURTES OF THE GENERATIVE FUNCTION OF WOMEN AT THE SENIOR REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE FIBROID

SUMMARY

The uterine fibroid (UF) is one of the most spread benign tumors of reproductive system of women at senior reproductive age and according to information of different authors, is observed at 10-30% of all patients at senior reproductive age, without a pronounced tendency to decrease in frequency.

The purpose of the study was the development of optimal tactics for treatment of patients at senior reproductive age with uterine fibroid to save reproductive health.

The main group consisted of 60 patients, who has got hormonal therapy with “Ulipristal acetate” (Gedeon Rixter, Hungary) during 3 months, 1 drug in a day. Retreatment was fulfilled after 3 months by the given scheme (I group). The comparison group (II group) consists of 40 patients, 12 of them took progestogens (Duphaston, Utrogestan), 10 of them had Mirena IUD for the period more than 1 year, hormone therapy with various drugs (Marvelon, Diane-35, Regulon) was prescribed to 18 patients during 4 months. The control group (III group) consisted of 40 patients, which had different types of operative treatment with diagnosis of uterine fibroid.

Reliable improvement in reproductive health is observed 12 months later after the drug therapy with “Ulipristal acetate” (Gedeon Rixter, Hungary): the frequency of violations of the menstrual cycle (17%), hyperpolymenorrhea (28%), and the severity of the pain syndrome (28%) decrease.

Using of “Ulipristal acetate” is accompanied by a decrease in the activity of estradiol, an increase of progesterone in the blood levels, FSH, LH and excretion of cortisol. On the background of therapy was observed normalization of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, a significant decrease in the levels of gonadotropic hormones. These changes influenced the severity of side effects. After 6 months of therapy, the volume of the uterus decreases from the baseline by 62%, after 12 months by 92%, according to echographic data.

Sifariş № 4. Tirajı 100 nüsxə

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası
Geologiya və Geofizika İnstitutunun mətbəəsi.
Bakı, H.Cavid pr. 119, Tel.: 539-39-72

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ
TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU

Əlyazması hüququnda

İLƏHƏ ARİF qızı HACIYEVA

YUXARI REPRODUKTİV YAŞLI QADINLARDA
UŞAQLIQ MİOMASI ZAMANI GENERATİV
FUNKSİYANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2018