

И.И. Коваленко<sup>1</sup>, Л.В. Сутурина<sup>1,2</sup>**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕСТАГЕНОВ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ И ГИПЕРПОЛИМЕНОРРЕЕЙ**<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (Иркутск)<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

В статье представлены результаты проспективного нерандомизированного сравнительного исследования клинической эффективности гестагенов в параллельных группах женщин с миомой матки и гиперполименореей. Установлено, что в коррекции гиперполименореи у женщин репродуктивного возраста с миомой матки к 3-му месяцу лечения эффективна как левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, так и применение 20 мг гидрогестерона во второй фазе менструального цикла.

**Ключевые слова:** миома матки, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, гидрогестерон

**CLINICAL EFFICACY OF GESTAGENS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AND HYPERPOLYMENORRHEA**I.I. Kovalenko<sup>1</sup>, L.V. Suturina<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Scientific center of family health and human reproduction, Siberian branch of Russian academy of medical sciences, Irkutsk<sup>2</sup> Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk

The article presents the results of prospective non-randomised comparative study of clinical efficacy of gestagens in parallel groups of women with uterine myoma and hyperpolymenorrhea. It was shown that by the 3d month of treatment LNG-releasing intrauterine system in women of reproductive age is so effective in hyperpolymenorrhea correction as usage 20 mg of dydrogesterone in the 2<sup>nd</sup> phase of menstrual cycle.

**Key words:** uterine myoma, LNG-releasing intrauterine system, dydrogesterone

**ВВЕДЕНИЕ**

Ухудшение состояния репродуктивного здоровья населения России — это одна из наиболее острых медико-социальных проблем. В последние годы увеличилась распространенность миомы матки — заболевания, которое является частой причиной хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста и встречается у 25–30 % женщин [5]. По данным зарубежных авторов средняя частота выявления данного заболевания также составляет около 30 % [11, 13]. В настоящее время известны случаи возникновения миомы у 20–25-летних женщин, еще не реализовавших свои репродуктивные планы [14].

При отсутствии показаний к оперативному лечению основной задачей консервативной медикаментозной терапии больных с миомой матки является стабилизация и достижение регресса размеров миомы и устранение основных клинических симптомов заболевания, к которым, прежде всего, относится гиперполименорея [2, 5, 7].

Из опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований известно, что лекарственными средствами, эффективно влияющими на размеры миоматозных узлов, являются агонисты рилизинг-гормонов гонадотропинов, антигестагены и внутриматочная система, содержащая левоноргестрел [16, 19, 20].

Введение левоноргестрел-рилизинг-системы в полость матки, наряду с коррекцией гиперполименореи, приводит к стойкой стабилизации или уменьшению размеров миомы матки и миоматозных узлов [8, 15, 17, 21].

Использование данной внутриматочной системы приводит к снижению объема и длительности менструаций, нормализации гемоглобина, а также к существенному облегчению болевого синдрома у женщин с дисменореей [3, 6, 12].

Именно эти эффекты стали основанием для применения левоноргестрел-рилизинг-системы у больных менометроррагией, ассоциированной с миомой матки и аденомиозом [18].

Кроме того, в клинической практике для симптоматического лечения гиперменструального синдрома у пациенток с миомой матки применяют синтетические и полусинтетические аналоги прогестерона, позволяющие обеспечивать адекватный контроль за менструальным циклом [3, 9].

**Цель:** установить клиническую эффективность гестагенов у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и гиперполименореей.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Дизайн исследования:** проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

**Критерии включения в исследование:** репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет), наличие миомы матки, инерстициально-субсерозной локализации, с небольшими размерами узлов (до 2,5–3 см), гиперполименореи, отсутствие злокачественных новообразований, декомпенсированных психических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, инфекционных болезней, острых

заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также обострений хронических заболеваний, отсутствие атипичской гиперплазии эндометрия, отсутствие эндометриоза (аденомиоза) матки III – IV степени.

**Критерии исключения из исследования:** наличие злокачественных новообразований, декомпенсированных психических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, инфекционных болезней, острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также обострений хронических заболеваний, миоматозные узлы больше 3 см в диаметре, субмукозная форма миомы матки, хроническая постгеморрагическая анемия, быстрый рост опухоли, субсерозный узел на тонком основании (ножке) в связи с высоким риском перекрута и развития некроза, нарушение функции соседних органов, шеечная миома матки, сочетание миомы с другими заболеваниями матки и придатков, требующими хирургического вмешательства, некроз узла, прием гормональных и антигормональных препаратов в течение 3-х месяцев перед включением в исследование.

Обследовано 36 женщин с миомой матки и гиперполименореей, средний возраст обследованных составил  $35,6 \pm 1,19$  лет. При распределении на подгруппы с различными протоколами лечения использован принцип «копия – пара», однако принималась во внимание реализованность репродуктивной функции и потребность в контрацепции. В результате группы распределились следующим образом:

**подгруппа 1** – 13 пациенток с миомой матки (средний возраст  $38,6 \pm 1,32$  лет), отказавшихся от лечения (группа наблюдения);

**подгруппа 2** – 10 пациенток с миомой матки (средний возраст  $37,9 \pm 2,14$  лет), которым была введена левоноргестрелсодержащая внутриматочная система («Мирена»®, «Байер Шеринг Фарма», Финляндия);

**подгруппа 3** – 13 пациенток с миомой матки (средний возраст  $33,8 \pm 1,68$  лет), которые принимали дидрогестерон («Дюфастон»®, «Эббот Продакт ООО», Россия) по 20 мг на 16 – 25 дни цикла.

Методы исследования включали: анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое исследование, гинекологическое бимануальное обследование, УЗИ органов малого таза), которые проводились до начала лечения и через 3 месяца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета приклад-

ных программ StatSoft Statistica 6.0 StatSoft Inc. (США) (правообладатель лицензии НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН). Для оценки значимости различий частоты выявления клинических симптомов до и после лечения вычисляли относительный риск (ОР) – отношение частоты изучаемого исхода в группе вмешательств к его частоте в группе контроля – по формуле:

$$OR = \frac{\text{частота исходов в группе вмешательства}}{\text{частота исходов в группе контроля}}$$

Значения ОР от 0 до 1 соответствуют снижению риска наличия клинического симптома, более 1 – его увеличению. ОР равный 1 означает отсутствие эффекта от лечения.

При оценке динамики клинических симптомов подгруппы женщин с различными протоколами лечения рассматривали как связанные выборки [1, 4], а для оценки значимости изменений использовали критерий Макнимара [10].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По частоте гиперполименореи, локализации и размеров узлов до начала лечения все женщины в подгруппах с миомой матки были сопоставимы.

При оценке динамики клинических симптомов через 3 месяца от начала лечения отмечено существенное снижение частоты гиперполименореи в подгруппах женщин с использованием левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы и с применением дидрогестерона во 2-й фазе менструального цикла, тогда как у пациенток с миомой матки, отказавшихся от медикаментозного лечения, частота гиперполименореи не изменилась (табл. 1).

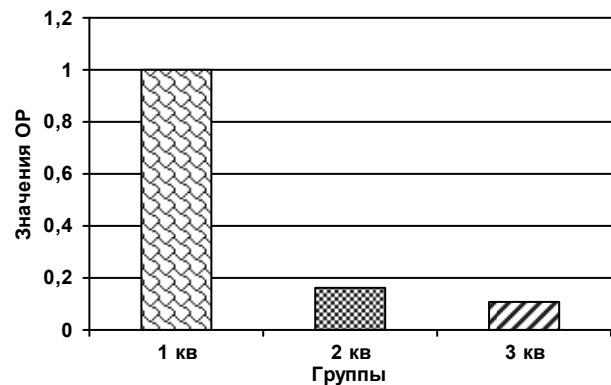


Рис. 1. Относительный риск сохранения гиперполименореи после курса лечения гестагенами в подгруппах женщин с миомой матки.

Таблица 1

Частота гиперполименореи у обследованных женщин в динамике лечения

Гиперполименорея	Подгруппа 1 (Наблюдение) n = 13	Подгруппа 2 (Левоноргестрелсодержащая ВМС) n = 10	Подгруппа 3 (Дидрогестерон) n = 13
До лечения	61 (8)	50 (5)	30 (4)
После лечения	61 (8)	10 (1)	23 (3)
Значимость различий, $p_{McNemar}$	$p = 0,3$	$p = 0,01$	$p = 0,02$

Как видно из рисунка 1, через 3 месяца после начала лечения риск сохранения гиперполименореи незначителен, как при использовании левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ОР = 0,16), так и при применении дидрогестерона по 20 мг с 16 по 25 день менструального цикла (ОР = 0,11). В подгруппе 1 (без лечения) клинического улучшения нами не отмечено (ОР = 1).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного сравнительного исследования установлено, что использование у женщин репродуктивного возраста с миомой матки для коррекции гиперполименореи эффективна как левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, так и применение дидрогестерона во второй фазе менструального цикла.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бенержи А. Медицинская статистика понятным языком: ввод. Курс: пер. с англ. // под ред. В.П. Леонова. — М.: Практ. медицина, 2007. — С. 287.
2. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: «Медпресс-информ», 2004. — С. 400.
3. Легенис Н.Е. Корень Н.А. Дифференциальный подход к гормональному лечению миом матки с учетом определения содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 21–23.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — С. 312.
5. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). — М.: МИА, 2002. — С. 168–184.
6. Смирнова Т.А., Лобунова В.В. Современные взгляды на лечение миомы матки // Медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 15–19.
7. Тихомиров А.Л., Залева Е.В. Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. — 2005. — № 1. — С. 63–65.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Новые возможности в комплексном консервативном лечении больных миомой матки // Проблемы репродукции. — 2006. — № 5. — С. 39–42.

9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки : методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов. — М., 2006. — С. 48.
10. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. — М.: ООО Бином-Пресс, 2008. — С. 512.
11. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas / V. de Leo [et al.] // Drug Saf. — 2002. — N 25 (11). — P. 759–779.
12. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study / P. Vercellini [et al.] // Fertil. and Steril. — 1999. — N 72 (3). — P. 505–508.
13. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon [et al.] // Virchows Arch. — 2002. — N 441 (1). — P. 53–62.
14. Faerstein E., Szklo M., Rosenstein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 153, N 1. — P. 11–19.
15. Hurskainen R., Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2004. — N 16 (6). — P. 487–490.
16. Kaunitz A.M. Aromatase inhibitor therapy for uterine bleeding in a postmenopausal woman with leiomyomata // Menopause. — 2007. — Vol. 14, N 5. — P. 941–943.
17. Lethaby A., Irvine G., Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding // Obstet Gynaecol, 2011. — N 26. — P. 673.
18. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma / L. Bahamondes [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2003. — N 82 (6). — P. 580–582.
19. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis / T. Maruo [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2004. — N 10 (3). — P. 207–220.
20. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review / A. Stewart [et al.] // BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2001. — N 108. — P. 74–86.
21. Suturina L., Ermolova E., Malka V. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system «Mirena» in women of advanced maternal age with uterine myoma // The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. — 2008. — Vol. 13, suppl. 2. — P. 45–46.

### Сведения об авторах

**Коваленко Инна Ильинична** – м.н.с., ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 20-45-92, сот. 89501198198, E-mail: innakov2010@yandex.ru)  
**Сутурина Лариса Викторовна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, сот. тел. 89025774906, E-mail: lsuturina@mail.ru)