

Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода

В.А.Лебедев, А.И.Давыдов, В.М.Пашков
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ПМГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Миома матки относительно редко встречается у женщин 20–30 лет; однако риск заболевания существенно возрастает после 35–40 лет. Все чаще необходимость сохранения детородной функции возникает у женщин с миомой матки позднего репродуктивного возраста. Методом выбора хирургического лечения больных миомой матки репродуктивного периода является консервативная миомэктомия. В статье описываются виды и методики проведения консервативной миомэктомии, а также обсуждается вспомогательная медикаментозная терапия.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, мифепристон, азоприснил, прогестины.

Controversial and unsolved treatment and prevention issues of uterine myoma in reproductive age

V.A.Lebedev, A.I.Davydov, V.M.Pashkov
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M.Sechenov FMSMU, Moscow

Uterine myomas are relatively rare in women aged 20–30, but disease risk increases significantly after the age of 35–40. The need to preserve fertility occurs in women of late reproductive age with uterine myoma also increases. Conservative myomectomy is considered to be the method of choice for surgical treatment of uterine myomas in reproductive period. The article describes types and techniques of conservative myomectomy, as well as concomitant drug therapy.

Keywords: uterine myoma, conservative myomectomy, mifepristone, azoprisnil, progestins.

Миома матки продолжает привлекать пристальное внимание практикующих гинекологов, научных исследователей, специалистов молекулярной биологии, генетиков, клинических патологов. Постоянный интерес к данной проблеме обусловлен высо-

кой значимостью миомы матки среди причин бесплодия, маточных кровотечений, сопровождающихся выраженной анемией. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место после воспалительных процессов и ее частота составляет от 20 до 50% [1, 6, 10].

Миома матки относительно редко встречается у женщин 20–30 лет, однако риск заболевания существенно возрастает после 35–40 лет. Несмотря на то что первые клинические проявления заболевания значительно чаще возникают в позднем репродуктивном периоде и пременопаузе, можно полагать, что развитие опухоли происходит раньше, задолго до ее выявления. В настоящее время, по разным оценкам, миома матки может ассоциироваться с бесплодием в 5–10% и быть единственной причиной бесплодия – от 1 до 3% [12].

Современные направления репродуктивной медицины и демографические тенденции общества таковы, что необходимость в сохранении детородной функции все чаще возникает у женщин позднего репродуктивного возраста, когда риск заболевания значительно возрастает. Ряд авторов отмечает настоятельное желание современных женщин, даже находящихся в позднем репродуктивном периоде и пременопаузе, выполнить им органосохраняющую операцию – консервативную миомэктомию [2, 8, 26, 39].

В настоящее время установлено, что радикальное лечение миомы матки (гистерэктомия) у каждой третьей женщины может сопровождаться возникновением постгистерэктомического синдрома, в основе которого лежит значительное снижение яичникового кровотока. Это обусловлено анатомическими особенностями, которые отмечаются у 30–35% женщин, а именно: основное кровоснабжение яичника осуществляется через яичниковую ветвь маточной артерии, которая пересекается и лигируется при удалении матки. Вследствие этого отмечается резкое уменьшение продукции стероидных гормонов [6, 9, 10]. При этом возникает разнообразный спектр патологических изменений психоэмоционального характера, наиболее серьезными проявлениями которого являются возрастание сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз. Возникшие осложнения приводят к значительному снижению качества здоровья пациенток.

А в современной медицине лечебные мероприятия должны быть не только высокоэффективными, но и сохраняющими достаточно высокий уровень качества здоровья пациенток [2, 6, 9, 10].

Поэтому в настоящее время общепризнанным является положение, согласно которому методом выбора хирургического лечения больных миомой матки репродуктивного периода является консервативная миомэктомия. В предшествующие годы были разработаны различные модификации миомэктомии, отличающиеся методом разреза передней брюшной стенки, доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия) и методикой ушивания раны на матке [1, 6, 10, 40].

Большинство авторов указывают на высокую эффективность реконструктивно-пластических операций при миоме матки, отмечая такие ее преимущества, как восстановление нарушенного гомеостаза, сохранение репродуктивной и менструальной функции, снижение риска рака молочных желез.

Сведения об авторе:

Лебедев Владимир Александрович – д.м.н., профессор, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ПМГМУ им. И.М.Сеченова

Однако частота осложнений после миомэктомии выше, чем после радикальных операций и колеблется в пределах 7,7–12,7%. В то же время энуклеация узлов миомы не устраняет причину заболевания и, следовательно, не предохраняет от возникновения рецидива, частота которого, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 23% [14, 23, 33, 37]. При этом факторами риска являлись: большое количество миоматозных узлов, большие размеры подслизистого узла и их неполная резекция. Авторы установили, что скорректированная частота повторной операции составляет 5% в год [25, 31].

В настоящее время оперативная лапароскопия является ведущим методом абдоминального хирургического вмешательства в гинекологии. В целом лапароскопия является методом выбора хирургического лечения больных миомой матки репродуктивного периода, обеспечивающая как эффективность терапии, так и благоприятное течение послеоперационного периода с минимальным риском развития осложнений, нарушающих детородную функцию. Вместе с тем, лапароскопическую миомэктомию при множественной миоме, больших размерах опухоли, преимущественно межмышечной локализации, относят к операциям высокой сложности, часто сопровождающиеся осложнениями. Более того, риск разрыва матки в родах по рубцу после лапароскопической миомэктомии достигает 1%. Это происходит вследствие формирования неполноценного рубца на матке из-за:

- 1) использования высоких энергий, вызывающих ожог миометрия, что препятствует нормальной репарации тканей;
- 2) сложности наложения двухрядного шва, необходимого для полноценного восстановления матки после удаления межмышечных опухолей. Наш опыт убеждает, что существующие эндоскопические технологии не способны обеспечить анатомическое сопоставление краев раны на матке. Поэтому мы считаем, что лапароскопическая миомэктомия оправдана при наличии узлов на ножке или неглубоком широком основании, когда необходимость применения высоких энергий сведено к минимуму. В остальных случаях методом выбора доступа должна быть лапаротомия.

Необходимо отметить, что частота спаечного процесса после чревосечения незначительно выше, чем после лапароскопической миомэктомии. А развитие спаечного процесса и его выраженность зависят не только и не столько от доступа, но и от так называемой «спаечной готовности» организма, а так же от квалификации хирурга и правильного восстановления целостности передней брюшной стенки.

Методом, объединяющим лапароскопию и чревосечение, является мини-лапаротомия. В современной гинекологии этот метод успешно применяется для хирургического лечения миомы матки. Преимуществами мини-лапаротомии являются эстетичность разреза, возможность бережного извлечения образований матки, отсутствие необходимости в использовании дорогостоящей эндоскопической аппаратуры. «Открытая» лапароскопия способствует анатомичному сопоставлению раневых поверхностей на матке после удаления межмышечных и подбрюшинных опухолей с широким и глубоким основанием и более благоприятному заживлению, формированию полноценного рубца. К недостаткам метода следует отнести отсутствие широкого обзора брюшной полости, технические трудности при наличии выраженного спаечного процесса в области малого таза [8, 10].

Необходимо отметить, что к важным аспектам консервативной миомэктомии следует отнести поиск новых методов, улучшающих заживление раны на матке, учитывая, что основная цель реконструктивных операций на матке – создание полноценного рубца, не препятствующего зачатию и способного выдержать напряжение мышечных волокон при доношенной беременности. Основную роль здесь играет ряд факторов: усовершенствованная техника наложения швов на матку, использование низкоаллергенных шовных материалов, применение антимикробной профилактики послеоперационных осложнений, а также применение плазменной энергии. Использование плазменной энергии (экзогенный монооксид азота) при хирургическом органосохраняющем лечении больных миомой матки обеспечивает ряд важных эффектов, главный из которых – обогащение тканей матки экзогенным монооксидом азота, усиливающим репарацию тканей. Эти эффекты обусловлены следующими основными механизмами монооксида азота: прямым или опосредованным бактерицидным воздействием; индукцией фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами; ингибированием свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие; нормализацией микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен; секрецией активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и других); прямой индукцией пролиферации фибробластов и синтеза ими белка; усилением и регуляцией синтеза коллагена; регуляцией апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани.

В настоящее время гистерорезектоскопия представляет наиболее прогрессивный метод современной оперативной гинекологии, обеспечивающий адекватное выполнение консервативной миомэктомии. Ранее проведенные нами исследования свидетельствуют, что при соблюдении противопоказаний и условий для гистерорезектоскопии, ее эффективность составляет 98% [10].

Основными факторами, ограничивающими выполнение трансцервикальной миомэктомии, являются размеры подслизистой опухоли и глубина ее залегания в миометрий. Мы считаем, что изолированную трансцервикальную миомэктомию целесообразно производить при величине матки, не превышающей 9–10 нед беременности и величине подслизистых узлов миомы не более 60–65 мм. Удаление подслизистых миоматозных узлов, превышающих 65 мм, сопровождается большими техническими трудностями, приводящими к резкому возрастанию частоты интра- и послеоперационных осложнений: маточному кровотечению, перфорации матки, гипонатриемии вследствие большого расхода инстилируемой жидкости.

После проведения органосохраняющего хирургического лечения больные нуждаются в динамическом наблюдении: не возобновились ли жалобы, которые были до операции, клиническом обследовании, трансвагинальной эхографии [2, 10]. Послеоперационное ведение больных миомой матки должно основываться на следующих принципах:

- 1) назначение антимикробных средств (цефалоспорины 3-го поколения);
- 2) применение гормональных препаратов для профилактики миомы матки;
- 3) антианемическое лечение.

В настоящее время господствующим является положение, в соответствии с которым миома матки является гормональнозависимой опухолью [1, 6]. Поэтому принято считать, что использование препаратов с антиэстрогенным действием на клетки, содержащие рецепторы эстрадиола, способно в той или иной степени тормозить рост опухоли.

Учитывая эти факты, гормональная терапия на протяжении десятилетий занимала важное место в лечении больных миомой матки. Используемые гормональные средства, отличающиеся по своей химической структуре, в конечном итоге должны были обладать одним неоспоримым свойством, а именно – антиэстрогенной активностью.

Сначала использовались препараты андрогенных гормонов, применение которых способствовало нормализации или уменьшению размеров миомы матки в 50% наблюдений.

Длительный период для лечения миомы матки использовались комбинированные эстроген–гестагенные препараты, основным механизмом лечебного действия которых являлось подавление синтеза гонадотропин-рилизинг-фактора (ГТРФ) и, соответственно, секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Затем в клинической практике начали широко применять прогестагены, производные норстероидного ряда (норэтистерон, норэтистерон-ацетат, норэтинодрел). Эффективность действия прогестагенов также была обусловлена их антиэстрогенным эффектом, и относительным увеличением доли андрогенов. Данные литературы свидетельствуют, что у больных миомой матки было отмечено торможение роста опухоли в 41% наблюдений, уменьшение ее размеров – в 46% [1].

Наиболее эффективными гормональными препаратами для лечения миомы матки оказались аналоги гонадотропин–рилизинг-гормонов (ГнРГ). Основной механизм тормозящего влияния агонистов ГнРГ на рост миомы обусловлен гипозэстрогенией. Данные препараты также индуцируют процессы апоптоза в клетках миомы матки за счет активации Fas/FasL пути. При терапии агонистами гонадолиберина значительно снижается экспрессия в ткани миомы всех основных факторов роста и их рецепторов: трансформирующего, эпидермального, инсулиноподобного, фактора роста фибробластов.

Многочисленные мультицентровые исследования применения агонистов ГнРГ для лечения миомы матки показали, что через 6 мес после введения препарата объем матки и опухоли уменьшается обычно в среднем на 50%. Но также доказано, что у женщин репродуктивного возраста через 3–12 мес после окончания курса этой терапии увеличение размеров миомы матки возобновляется. Поэтому в последние годы разрабатываются два направления в использовании агонистов ГнРГ для лечения больных миомой матки: первое – применение ГнРГ в качестве адъювантной терапии перед хирургическим вмешательством, второе – как самостоятельное лечение, позволяющее в ряде случаев избежать оперативного вмешательства (в основном, у женщин пременопаузального возраста).

Длительность терапии агонистами гонадолиберина ограничена 4–6 месяцами, так как после этого развиваются тяжелые эстрогендефицитные состояния (остеопороз).

К настоящему времени накоплены определенные данные о важной роли прогестерона в генезе миомы матки.

Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное за счет экспрессии различных факторов роста [6, 10]. Гиперплазия и гипертрофия миометрия проистекают равномерно преимущественно благодаря сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В). А-тип рецепторов является блокирующим, а В-тип – эффекторным. Равномерное распределение этих рецепторов обеспечивает равномерное увеличение ткани миометрия. При отсутствии зачатия концентрация прогестерона в крови женщины падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого совершается элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размерах от цикла к циклу.

Вероятно, в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза, и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие медицинских манипуляций или очаг эндометриоза. С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается, но их судьба может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

В настоящее время дискутируется так называемая прогестероновая гипотеза в иницировании каскада молекулярно-генетических процессов, сопутствующих развитию миомы матки [6]. Проведенные исследования показали резкое увеличение митотической активности в клеточных элементах ткани опухоли у пациенток, получивших перед хирургическим вмешательством препараты прогестеронового ряда. Это дало развитие идеи использовать антипрогестинные соединения для подавления роста миомы матки. Сегодня для этих целей с успехом используется антипрогестин – мифепристон. Благодаря своим тканеселективным свойствам (избирательное действие на рецепторы к прогестерону в тканях-мишенях), мифепристон применяется в качестве адъювантной терапии больных миомой матки.

Клинический эффект мифепристона связывают со снижением уровней прогестероновых рецепторов, экспрессия которых существенно повышена в центральном и периферическом отделах опухоли на протяжении всего менструального цикла. Другим возможным механизмом регрессии миомы матки под влиянием мифепристона является воздействие антипрогестина на содержание мРНК эпидермального фактора роста в ткани опухоли, а также его рецепторов.

Немаловажную роль в механизме ингибирующего влияния мифепристона на опухоль миометрия играет его влияние на процессы ангиогенеза в самой опухоли – снижение повышенного уровня основного индуктора ангиогенеза (СЭФР-А) при достоверном повышении Ang-2 – ингибитора ангиогенеза, что обеспечивает усиление антиангиогенного действия мифепристона.

Наиболее часто мифепристон в качестве адъювантного воздействия на миому матки используется в дозе 5–10 мг/сут в течение 3 мес. При этом объем опухоли уменьшался на 39–48%, а матки – на 27–30% [13, 15]. Восстановление менструального цикла происходит уже в течение первого месяца после отмены препарата, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия мифепристона на специфические функции репродуктивной системы женщины [22, 24, 35].

В последние годы появились работы, указывающие на определенную эффективность применения селективных модуляторов рецептора прогестерона для консервативной терапии миомы матки. Наиболее эффективными из этой группы препаратов являются азоприснил и улипристал.

Азоприснил – селективный модулятор рецепторов прогестерона, представляет собой новый класс лиганд прогестероновых рецепторов. Данные препараты оказывают клинически значимые тканиселективные прогестероновые агонистические, антагонистические или смешанные агонист/антагонистические эффекты на различные прогестерончувствительные ткани *in vivo*. Азоприснил (J867) – первый селективный модулятор рецепторов прогестерона, достигший стадии клинической разработки для лечения симптомной миомы матки и эндометриоза. Азоприснил относится к классу 11b-замещенных эстратриенов, которые обладают частичным прогестероновым агонист/антагонистическим эффектом с высокой рецепторной прогестероновой специфичностью для животных и человека. Азоприснил не имеет антиглюкокортикоидной активности в организме человека в терапевтических дозах. Он обладает антипролиферативным воздействием на эндометрий и легкие у приматов. У женщин с миомой матки, азоприснил подавляет длительность и интенсивность маточных кровотечений в дозозависимой форме и снижает объем опухоли в отсутствие эстрогенного влияния. У пациентов с эндометриозом, азоприснил был эффективным в уменьшении дисменореи [18, 27, 32].

В настоящее время установлены определенные механизмы, которые объясняют сокращение объема лейомиомы. Таковыми являются: прямые антипролиферативные и проапоптотические эффекты на клетки лейомиомы, торможение факторов роста, модуляция экстрацеллюлярного матричного синтеза, редукция маточного кровотока. Азоприснил ингибирует экспрессию эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-I, трансформирующего фактора роста b3 и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияние на их экспрессию в клетках миометрия. Кроме того, этой же цели может способствовать редукция кровотока в матке после лечения данным препаратом [41, 48].

Молекулярный механизм селективности ткани модуляторов рецептора стероида был недавно предложен как основанный на способности прогестероновых рецепторов взаимодействовать с различным корегуляторами в зависимости от определенного лиганда. Корегуляторы (коактиваторы и корепрес-

соры) являются ядерными белками, которые формируют многократные комплексы с ядерными рецепторами и модулируют их транскрипционную активность. Коактиваторы увеличивают транскрипционную активность ядерных рецепторов, тогда как корепрессоры выявляют подавляющие эффекты на ядерные рецепторы [16, 19, 21].

Оба препарата (азоприснил и улипристал) оказывают антипролиферативный, проапоптотический, и антифиброзные эффекты на культуру клеток лейомиомы *in vitro* в отсутствие подобных эффектов на клетки нормального миометрия. Как показали проведенные исследования, азоприснил и/или улипристал скорректировали отношение изоформ рецептора прогестерона (PR-A и PR-B) в культивируемых клетках лейомиомы; привели к уменьшению жизнеспособности клеток; подавлению экспрессии факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клетках; и индуцировали апоптоз посредством активации митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикула. Кроме того, эти препараты подавляли синтез коллагена, модулируя ферменты экстрацеллюлярного матрикса в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияние на подобные процессы в культивируемых клетках нормального миометрия. Полученные данные являются обоснованием возможности клинического применения данных препаратов для консервативного лечения лейомиомы [17, 20, 48].

В дополнение к исследованиям *in vitro* данные, полученные при рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у больных с лейомиомами, показали, что пероральный прием препаратов азоприснил и улипристал в течение 3 мес приводил к значительному уменьшению объема лейомиомы и купированию связанных с ней симптомов [30, 34]. Так, при назначении улипристала в течение 3-х месяцев отмечено уменьшение миомы матки на 21–36% [22].

Нередко данный препарат использовали в качестве предоперационной подготовки. У пациенток, которым не производилась операция, сокращение объема миомы матки было отмечено в течение по крайней мере 6 мес после лечения. Также существенно уменьшились симптомы миомы матки, что приводило к значительному улучшению качества жизни, оцениваемому по шкале Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL), разработанной для женщин с миомой матки [30, 45]. Данные препараты хорошо переносились пациентками, побочные эффекты встречались реже, чем при лечении агонистами гонадолиберина [20, 30, 35, 38, 45].

Данные современной литературы позволяют считать, что для профилактики миомы матки после консервативной миомэктомии могут быть использованы синтетические прогестагены. Эти препараты значительно различаются по спектру фармакологических эффектов и вследствие этого по влиянию на метаболические процессы и переносимость. Единственным общим свойством прогестагенов, которое объединяет их в одну фармакологическую группу, является их способность взаимодействовать с гестагенными рецепторами и оказывать гестагенный эффект. Помимо того, прогестагены характеризуются еще по четырем видам активности: андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной, что зависит от их способности ингибировать или активировать соответствующие рецепторы [5, 7, 36].

Реализация андрогенного эффекта синтетических прогестагенов обусловлена повышением свободного тестостерона в крови, что связано со следующими механизмами:

- 1) связыванием и активацией рецепторов к андрогенам из-за структурного сходства с тестостероном;
- 2) вытеснением тестостерона из связи с транспортным белком – глобулинсвязывающим половым стероидом (ГСПС);
- 3) угнетением синтеза ГСПС в печени (эффект, противоположный влиянию эстрогена), снижением его уровня в крови и повышением уровня свободного тестостерона.

Чтобы свести к минимуму побочные эффекты, связанные с воздействием на андрогенные, эстрогенные или глюкокортикоидные рецепторы, было синтезировано несколько новых прогестинов, которые включают диеногест, дроспиринон, нестерон, номегестрол ацетат и тримегестон. Данные препараты были разработаны с целью максимального их приближения к физиологическому действию прогестерона. Дроспиренон отличается от классических прогестинов, так как он был получен путем химического превращения спиронолактона. Это, по сути, антиминералокортикостероидный препарат с не андрогенным и частично с антиандрогенным эффектом [43]. Дроспиренон и диеногест, не имея андрогенных свойств, не оказывают отрицательного влияния на липидный профиль. Поэтому данные прогестины могут иметь нейтральное влияние на метаболические и сосудистые риски гормональной терапии [44].

Прогестаген дроспиренон – производное 17 α -спиронолактона, спектр эффектов которого – прогестагенный, антиминералокортикоидный и антиандрогенный, свойственен натуральному прогестерону. Антиминералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона (диуретика с антиминералокортикоидной активностью). Результатами этого свойства препарата являются уменьшение массы тела и снижение систолического и диастолического артериального давления. Вызываемая дроспиреноном потеря натрия в организме не приводит к клинически значимому повышению концентрации калия, что позволяет применять его даже у женщин с нарушением функции почек.

Как прогестаген дроспиренон обладает высоким сродством к прогестероновым и минералокортикоидным рецепторам и имеет низкое сродство к андрогеновым рецепторам. Однако в отличие от прогестерона дроспиренон не связывается с глюкокортикоидными и эстрогеновыми рецепторами. Исследования показали, что и прогестерон, и дроспиренон являются полными антагонистами прогестероновых рецепторов, сильными антагонистами минералокортикоидных рецепторов и антагонистами андрогенных рецепторов [29, 46].

В настоящее время в отечественной литературе начали появляться сообщения об эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов, содержащих прогестаген последнего поколения дроспиренон [4]. Через 3 мес после приема дроспиренонсодержащих препаратов было установлено уменьшение параметров матки (длины, передне-заднего размера, объема оперированного органа). Также были благоприятными метаболические эффекты данного препарата: уменьшение массы тела, снижение частоты масталгии.

В современной литературе появились отдельные сообщения об успешном применении ультрамикродозированного кольца НоваРинг с целью профилак-

тики миомы матки [11]. Авторы считают, что данное средство способно эффективно сокращать заболеваемость миомой матки за счет предотвращения ежемесячных не реализованных в беременности циклических процессов; обеспечения стабильной монотонности стероидогенеза в отсроченном репродуктивном потенциале современных молодых женщин.

Отдельного внимания заслуживает относительно новый прогестаген – диеногест, объединяющий преимущества производных нортестостерона и прогестерона. Химически диеногест является производным 19-нортестостерона. Подобно 19-нортестостероидам, диеногест оказывает сильное трансформирующее влияние на эндометрий, имеет высокую биодоступность при пероральном применении, короткий период полувыведения из крови и не кумулирует в организме. Подобно производным прогестерона, диеногест обладает умеренным антигонадотропным эффектом, антиандрогенной активностью и оказывает минимальное влияние на различные метаболические параметры [3, 5, 42, 47]. Помимо этого, диеногест имеет ряд уникальных свойств: не связывается с транспортными глобулинами крови (глобулином, переносящим половые стероиды, и транскортином) и циркулирует в крови преимущественно в виде свободной фракции, что позволяет использовать относительно малые дозы препарата, минимально влияя на цитохромзависимые ферменты печени, оказывает антипролиферативное действие на раковые клетки молочной железы [7].

Результаты доклинических исследований, включая эксперименты *in vivo*, свидетельствуют об антипролиферативном действии диеногеста на раковые клетки молочной железы, в настоящее время они подтверждаются данными клинических испытаний. Возможно, что в механизме этого очень важного эффекта диеногеста имеет значение его способность уменьшать уровень инсулиноподобного фактора роста, что в свою очередь будет оказывать влияние на патогенез миомы матки.

Данные биологические свойства диеногеста позволяют рассматривать этот препарат как перспективное средство для профилактики миомы матки после консервативной миомэктомии. В современной литературе появились сообщения об эффективном применении данного препарата для лечения миомы матки [28]. Сравнительный анализ показал, что при назначении диеногеста в течение 6 мес больным с миомой матки было установлено уменьшение общего объема матки на $59,7 \pm 7,0\%$ в группе женщин, получавших диеногест, и на $51,9 \pm 5,5\%$ – в группе пациенток, получавших агонисты гонадолиберина. Авторы считают, что данный препарат будет особенно применим у женщин в перименопаузе.

Таким образом, следует считать перспективным проведение дальнейших исследований по применению патогенетически обоснованной гормональной терапии у больных после миомэктомии с целью поиска эффективных путей профилактики рецидивов миомы матки.

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. Медпресс, 2004.
2. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудева И.П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10 (6): 13–21.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: Гэотар-медиа, 2009.

4. Пекарев О.Г. Дроспиренонсодержащие препараты после миоэктомии. Контрацепция и здоровье: звенья одной цепи. 2012; 13–14.
5. Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: 2006.
6. Сидорова И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. МИА. 2003.
7. Сперофф Л., Дарни Ф. Клиническое руководство по контрацепции. Бином, 2009.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2 (3): 5–9.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А., Клиндухов И.А. Миомэктомия – метод выбора органосберегающего лечения больных аденомиозом при больших размерах матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (5): 109–12.
10. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. ГЭОТАР, 2011.
11. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011, 10 (1): 75–78.
12. Bendifallah S., Brun J.L., Fernandez H.J. Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011; 40 (8): 885–901.
13. Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27 Suppl 1: 1120–5.
14. Bourdel N., Bonnefoy C. et al. Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Apr; 40 (2): 116–22.
15. Carbonell J.L., Riverón A.M. et al. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 75–84.
16. Chabbert-Buffet N., Meduri G. et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2005; 11 (3): 293–307.
17. Chwalisz K., DeManno D., Garg R., Larsen L., Mattia-Goldberg C., Stickler T. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med*. 2004 May; 22 (2): 113–9.
18. Chwalisz K., Perez M.C. et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. 2005; 26 (3): 423–38.
19. Chwalisz K., Garg R. et al. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol*. 2006; 4 Suppl 1: S8.
20. Croxtall J.D. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs*. 2012; 72 (8): 1075–85.
21. DeManno D., Elger W. et al. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*. 2003; 68 (10–13): 1019–32.
22. Donnez J., Tataruchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2; 366 (5): 409–20.
23. Doridot V., Dubuisson J.B. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001 Nov; 8 (4): 495–500.
24. Esteve J.L., Acosta R. et al. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 161 (2): 202–8.
25. Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids in reproductive medicine. *J Obstet Gynaecol*. 2012; 32 (3): 210–6.
26. Giraudet G., Lucot J.P. et al. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause. *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011; 40 (8): 902–17.
27. Halbreich U., Backstrom T. et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for research studies. *Genecological. Endocrinol*. 2007; 23 (3): 123–130.
28. Ichigo S., Takagi H. et al. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Sep; 284 (3): 667–70.
29. Kelekci K.H., Kelekci S., Yengel I. et al. Cyproterone acetate or drospirenone-containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: Randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog. Treat*. 2011; 1: 22.
30. Levens E.D., Potlog-Nahari C. et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 May; 111 (5): 1129–36.
31. Li M.H., Leng J.H. et al. Comparison of postoperative residue, recurrence and pregnancy outcome between laparoscopic and transabdominal myomectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011 Sep; 46 (9): 669–73.
32. Machado R.B., Pompei Lde M., Giribela A.G., Giribela C.G. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011; 7 (1): 19–30.
33. Marret H., Chevillot M. et al. A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Nov 10; 117 (1): 82–6.
34. Maruo T., Ohara N. et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. *Expert Opin Drug Discov*. 2011; 6 (9): 897–911.
35. Melis G.B., Piras B. et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012; 10: 34–38.
36. Paul G., Bell C. et al. The real deal: A feasibility study of peer-led sex education for early school leavers. *Contraception Reproductive Health Care*. 2010; 5 (5): 343–357.
37. Reed S.D., Newton K.M. et al. The incidence of repeat uterine surgery following myomectomy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 Nov; 15 (9): 1046–52.
38. Roeder H., Jayes F. et al. CDB-4124 does not cause apoptosis in cultured fibroid cells. *Reprod Sci*. 2011; 18 (9): 850–7.
39. Radosa M.P., Winzer H. et al. Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Jun; 162 (2): 192–6.
40. Rolli R., Favilli A. et al. Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 8: 48–51.
41. Schubert G., Elger W. et al. Discovery, chemistry, and reproductive pharmacology of asoprisnil and related 11beta-benzaldoxime substituted selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Semin Reprod Med*. 2005 Feb; 23 (1): 58–73.
42. Sitruk-Ware R., Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; 12 (2): 63–75.
43. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (2): 169–78.
44. Sitruk-Ware R., Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010; 82 (5): 410–7.
45. Su Y., Lian Q.Q., Ge R.S. Contraceptives with novel benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21 (1): 83–90.
46. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int. J. Womens Health*. 2010; 9: 1: 213–221.
47. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome. *Contraception Reproductive Health Care*. 2010; 5 (5): 305–314.
48. Yoshida S., Ohara N. et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med*. 2010 May; 28 (3): 260–73.