

*Третьякова Н.В., Джумалиева А.Д., Кармышев А.О.***ЖАТЫН МИОМАСЫН АЙКАЛЫШТЫРЫП
ДАРЫЛООНУН НАТЫЙЖАЛУУЛУГУ***Третьякова Н.В., Джумалиева А.Д., Кармышев А.О.***ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ***N.V. Tretyakova, A.D. Dzhumaliev, A.O. Karmyshev***EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT
OF UTERINE FIBROIDS**

УДК: 618.14-006.363.03

Жатын миомасы эң кеңири таралган гинекологиялык оорулардын бири болуп саналат. Кайсы гана болбосун ооруну, анын ичинде, миоманы натыйжалуу дарылоонун негизги критерийлерине - дарылоого канааттангандык жана жашоо сапаты кирет, ошондуктан илимий иштин максаты болуп - жатындын симптомдуу миомасынан жабыркап, хирургиялык жана комбинациялуу (айкалыштырылган) ыкмалар менен дарыланган аялдардын симптомдорунун оордугун жана алардын жашоо сапатын дарылоо башталганга чейин жана дарылоо аяктагандан кийин 6 айдан кийин салыштыруу болуп саналды. Кыргыз адам репродукциясынын илимий борборунда (КАРИБ) 2017-2019-жылдардын аралыгында салыштыруу топторуна бөлүнгөн 106 аялга проспективдүү рандомизацияланбаган когорттуу изилдөө жүргүзүлгөн. 1.1-салыштыруу тобуна (n=33) – миомэктомия гана жасалган аялдар киргизилди. 2.2-салыштыруу тобуна (n=36) – миомэктомия жасалып, андан кийин рецидивди болтурбоо максатында прогестерон рецепторлорунун селективдүү модулятору (ПРСМ) 6 ай үзгүлтүксүз режимде 5 мг дозасында дайындалган аялдар киргизилди. 3. 3-салыштыруу тобуна (n=37) – операцияга чейинки даярдоо катары ПРСМди 6 ай үзгүлтүксүз режимде 5 мг дозасында колдонулуп, андан кийин миомэктомия жасалган аялдар киргизилди. Колдонулган дарылоо ыкмаларынын натыйжалуулугу жатын миомасынын симптомдору жана жашоо сапаты боюнча суроолор жыйнагынын (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [UFS-QOL]) жардамы менен бааланды. Натыйжалар: жатын миомасын хирургиялык ыкма (миомэктомия) жана айкалыштырылган (миомэктомияны ПРСМ менен айкалыштыруу) ыкма менен дарылоо оорунун оордугунун симптомдорун олуттуу төмөндөтөт жана пациенткалардын жашоо сапатын жогорулатат, ошол эле учурда, рецидивди болтурбоо максатында ПРСМди кабыл алуунун режими бардык көрсөткүчтөр боюнча айкын көрүнүп турган оң натыйжага ээ ($p<0,001$).

Негизги сөздөр: жатын миомасы, миомэктомия, ули-пристал ацетат, жашоо сапаты, гинекологиялык оорулар, хирургиялык ыкмалар, айкалыштырылган ыкмалар.

Миома матки является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний. В основные критерии эффективного лечения любого заболевания, включая

миому, входит удовлетворенность лечением и качество жизни, поэтому целью работы явилось сравнение тяжести симптомов и качества жизни женщин с симптомной миомой матки, подвергнутых хирургическому и комбинированным методам лечения до его начала и через 6 месяцев после окончания лечения. В Кыргызском научном центре репродукции человека (КНЦРЧ) за период 2017-2019 гг. проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование 106 женщин, которые были разделены на группы сравнения. 1. В группу сравнения 1 (n=33) – вошли женщины, которым была произведена только миомэктомия. 2. В группу сравнения 2 (n=36) – были включены женщины, которым была произведена миомэктомия, а затем с противорецидивной целью назначен селективный модулятор прогестероновых рецепторов (СМПР) в дозе 5 мг. в непрерывном режиме 6 месяцев. 3. В группу сравнения 3 (n=37) – вошли женщины, которые в качестве предоперационной подготовки применяли СМПР в дозе 5 мг. в непрерывном режиме 6 месяцев, а затем им была проведена миомэктомия. Эффективность примененных методов лечения оценена с помощью опросника симптомов миомы матки и качества жизни (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [UFS-QOL]). Результаты: лечение миомы матки хирургическим (миомэктомия) и комбинированным (миомэктомия в сочетании с СМПР) методами существенно снижает симптомы тяжести заболевания и повышает качество жизни пациенток, при этом режим приема СМПР с противорецидивной целью имеет более выраженный положительный эффект по всем показателям ($p<0,001$).

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, ули-пристала ацетат, качество жизни, гинекологических заболеваний, хирургический метод, комбинированный метод.

Uterine fibroids are one of the most common gynecological diseases. The main criteria for effective treatment of any disease, including fibroids, include satisfaction with treatment and quality of life, therefore the aim of the study was to compare the severity of symptoms and quality of life of women with symptomatic uterine fibroids who are subjected to surgical and combined methods of treatment prior and 6 months after the end of treatment. Prospective nonrandomized incidence study of 106 women who were divided into comparison groups was

conducted in the Kyrgyz Scientific Center for Human Reproduction (KSCHR) for the period 2017-2019. 1. Comparison group 1 ($n = 33$) included women who underwent only myomectomy. The comparison group 2 ($n=36$) included women who underwent myomectomy and then were prescribed a selective progesterone receptor modulators (SPRM) at a dose of 5 mg continuously for 6 months. 3. Comparison group 3 ($n=37$) included women who took SPRM at a dose of 5 mg as a preoperative preparation continuously for 6 months, and then underwent myomectomy. The effectiveness of the applied treatment methods was evaluated using a questionnaire on symptoms of uterine fibroids and quality of life (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire [UFS-QOL]). Results: treatment of uterine fibroids by surgical (myomectomy) and combined (myomectomy combined with SPRM) methods significantly reduces the symptoms of the severity of the disease and improves the quality of life of patients, at the same time, the regime of taking SPRM with anti-relapse purpose has a more pronounced positive effect in all indicators ($p < 0.001$).

Key words: uterine fibroid, myomectomy, ulipristal acetate, quality of life, gynecological diseases, surgical method, combined method.

Введение. В Кыргызской Республике (КР), также, как и во всем мире, миома матки является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний. По данным статистических отчетов Республиканского медико-информационного центра, заболеваемость миомы матки в 2017 году – 20,1 на 100000 населения, а в 2019 – уже 30,0 на 100000 населения [1]. В качестве основного метода лечения, в настоящее время в КР, применяется миомэктомия, проводимая различными доступами. В последние 5 лет все большую популярность приобретает медикаментозная терапия миомы СМПР, которая применяется, в большинстве случаев, в качестве предоперационной подготовки. Известно, что миома матки сопровождается рядом тяжелых симптомов (боль, кровотечения, бесплодие), которые существенно изменяют все сферы жизнедеятельности женщины. Исследований удовлетворенности лечением, как меры его эффективности, в нашей стране не проводилось, хотя по мнению многих авторов, улучшение качества жизни и оценка лечения с позиции самой пациентки входит в

основные критерии эффективного лечения любого заболевания [2, 3].

Пациенты и методы: Вошедшие в исследование женщины – жительницы КР репродуктивного возраста. Критерии включения: небеременные женщины репродуктивного возраста, впервые обратившиеся по поводу симптомной миомы матки без признаков атипических процессов, с нормальной функцией свертывающей системы крови, печени, почек и щитовидной железы, которые хотели бы сохранить детородный орган. Критерии исключения: женщины с миомой матки, не желающие сохранить детородный орган, с повышенным уровнем онкомаркеров и/или признаками атипических процессов по результатам гистологического исследования эндометрия, с неудовлетворительными результатами кольпоскопии, ультразвукового исследования печени и желчного пузыря, печеночных и/или почечных тестов, свертывающей системы крови и функции щитовидной железы, а также с повышенной чувствительностью к препарату СМПР. После установления диагноза лейомиомы матки каждая пациентка была информирована о рисках и пользе предлагаемых в стране, гистерэктомии, миомэктомии и медикаментозных методов лечения. Пациентки, выбравшие в качестве метода лечения органосохраняющую операцию миомэктомию, после подписания информированного согласия на участие в исследовании, в последующем, были стратифицированы на группы. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом. Опросник UFS-QOL состоит из 8-балльной шкалы тяжести симптомов (Symptom severity) и 29 пунктов, касающихся качества жизни (HRQL), включающих 6 подшкал: беспокойство (Concern), деятельность (Activities), настроение (Energy mood), контроль (Control), самосознание (Self-consciousness), сексуальная функция (Sexual function) и общий показатель качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL total) [4]. Значения показателя по каждой подшкале рассчитывалось путем суммирования баллов ответов на определенные вопросы, при этом за каждый ответ выставлялся балл, указанный в таблице 1.

Таблица 1

Варианты ответов

Ответ	Балл
Никогда	1
Редко	2
Часто	3
Почти всегда	4
Всегда	5

Преобразование показателя Symptom severity в процентную шкалу проводилось по формуле:

$$\text{Symptom severity, \%} = \frac{\text{Symptom severity} - \text{Минимум}}{\text{Размах}} \times 100\%$$

Преобразование показателя HRQOL total в процентную шкалу проводилось по формуле:

$$\text{HRQOL total, \%} = \frac{\text{Максимум} - \text{HRQOL total}}{\text{Размах}} \times 100\%$$

Интерпретация результатов: оценки шкалы тяжести симптомов и подшкал HRQL обратно связаны с более высокими показателями тяжести симптомов, указывающими на более выраженные симптомы, в то время как более высокие оценки подшкал HRQL указывали на лучшее HRQL.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин, вошедших в исследование, страдающих миомой матки, составил $36,4 \pm 5,6$ года. Высшее образование имели 44,3% (n=47), среднее – 39,6% (n=42) и среднее специальное – 16,1% (n=17). Состояли в браке – 80,2% женщин (n=85), работали – 58,5% (n=62). Сравнимые группы были репрезентативны.

Проведено сравнение симптомов тяжести до и через 6 месяцев после окончания лечения между исследуемыми группами. На рисунке 1 представлено значение показателя Symptom severity для пациенток 3-х групп до лечения и через 6 месяцев. Как видно из рисунка, не выявлено статистически значимых различий показателя Symptom severity для пациенток 3-х групп сравнения ни до лечения (p=0,060), ни через 6 месяцев (p=0,081) после его окончания.

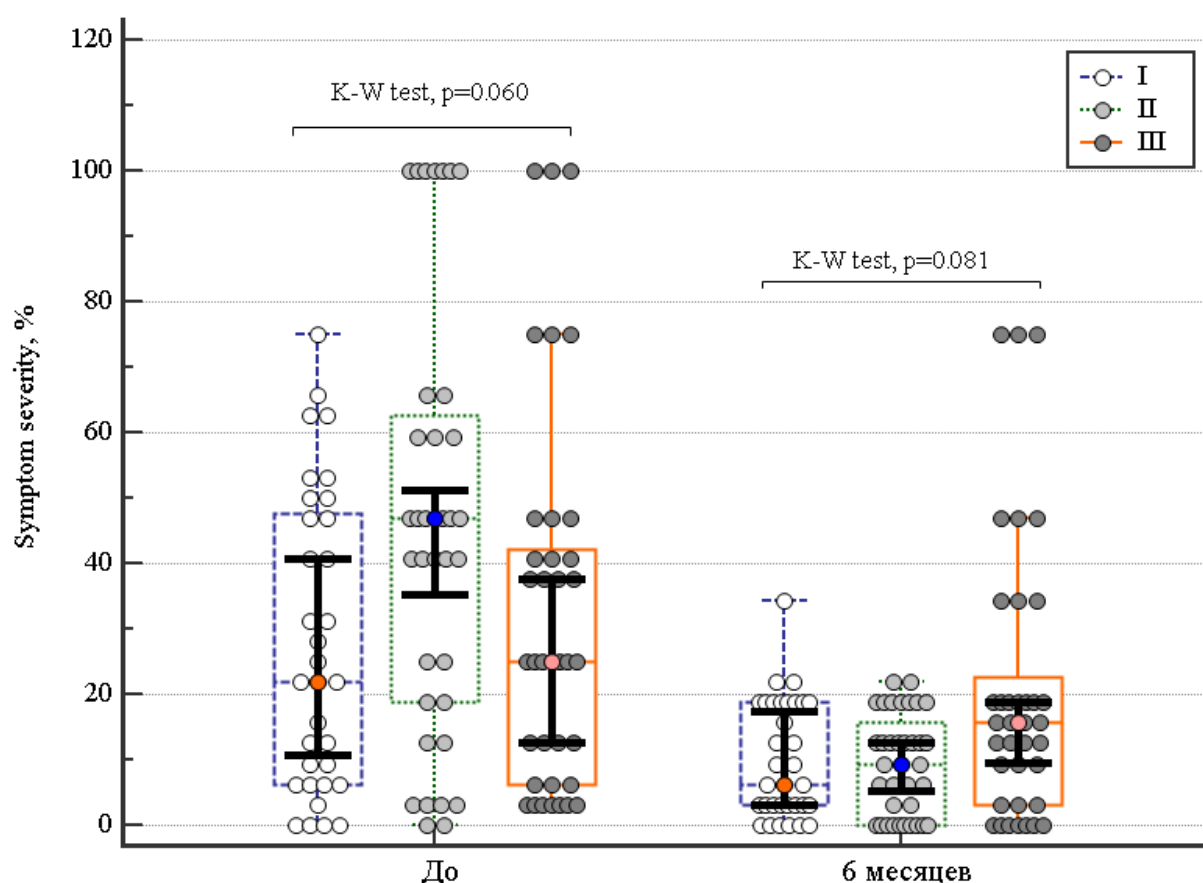


Рис. 1. Значение показателя Symptom severity для пациенток 3-х групп до Лечения и через 6 месяцев. Приведено значение медианы, межквартильный интервал, 95% ДИ медианы. Для сравнения показателей в 3-х группах для каждого временного интервала использован критерий Крускала-Уоллиса (K-W test).

Суммируя все данные качества жизни связанного со здоровьем, мы сравнили HRQOL total внутри сравниваемых групп до и после окончания лечения через 6 месяцев (рис. 2). Как видно из рисунка, не выявлено

статистически значимых различий в показателе HRQOL total для пациенток 3-х групп ни до лечения ($p=0,160$) ни через 6 месяцев ($p=0,333$), т.е. группы также были репрезентативны.

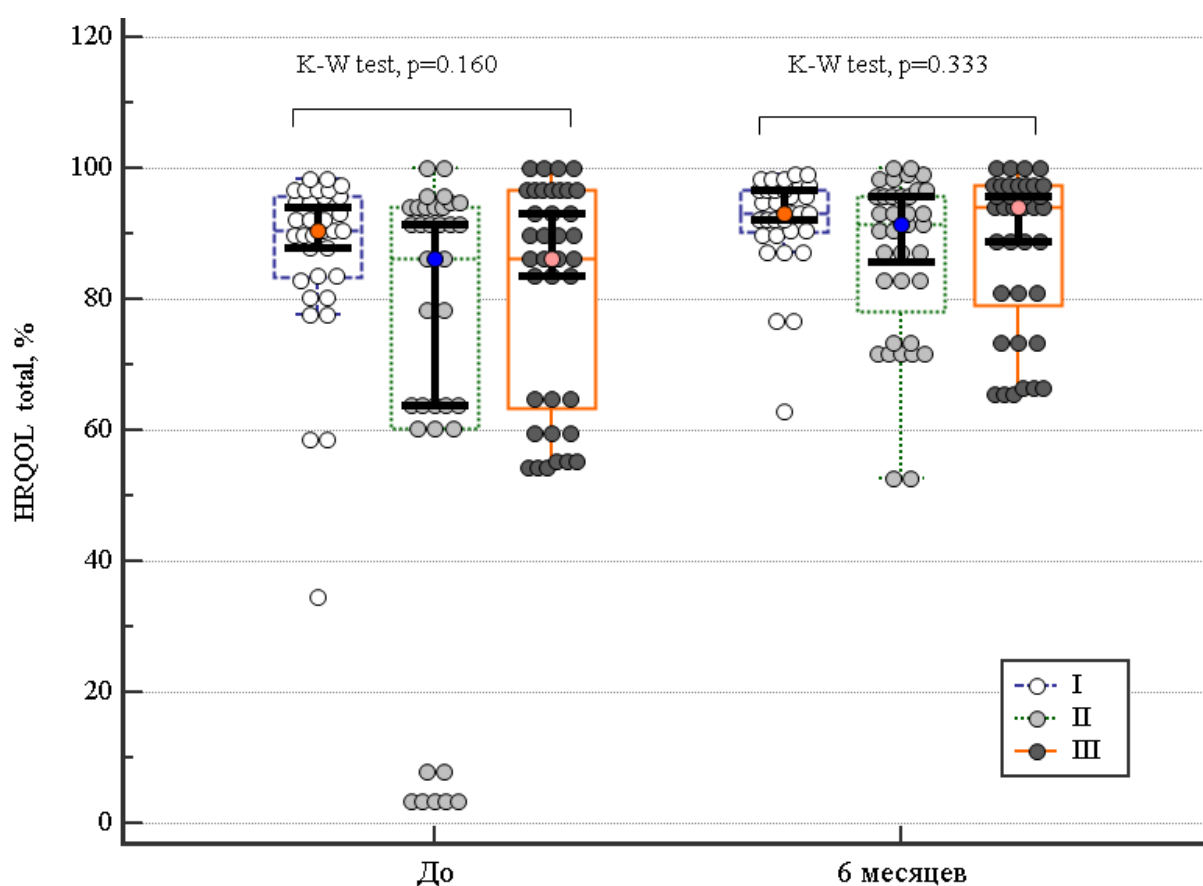


Рис. 2. Значение показателя HRQOL total для пациенток 3-х групп до лечения и через 6 месяцев. Приведено значение медианы, межквартильный интервал, 95% ДИ медианы. Для сравнения показателей в 3-х группах для каждого временного интервала использован критерий Крускала-Уоллиса (K-W test).

После проведения статистической обработки полученных ответов до лечения и через 6 месяцев после его окончания получены данные представленные в таблице 2. В симптомах тяжести через 6 месяцев после проведенного лечения наблюдался статистически значимый регресс ($p<0,001$). Статистически значимо меньше у пациенток всех групп через 6 месяцев после лечения наблюдались признаки беспокойства ($p<0,001$). Статистически значимо после лечения у

пациенток всех групп сравнения повысились: активность, настроение, контроль и самосознание ($p<0,001$). В большей степени во 2-й группе по сравнению с 3-й группой улучшилась после лечения сексуальная функция ($p<0,001$ и $p=0,003$ соответственно). Следует отметить, что в 1-й исследуемой группе достоверного улучшения сексуальной функции после лечения не отмечено ($p=0,125$).

Таблица 2

Динамика изменения показателей симптомов тяжести миомы матки
и качества жизни пациенток исследуемых групп

Показатель		Me (Q _I –Q _{III})		Изменение (95% ДИ)	Уровень значимости отличия, p
		До лечения	Через 6 месяцев		
Symptom severity, %	I	21,9 (6,3÷47,7)	6,3 (3,1÷18,8)	15,7 15,7 (11,0÷23,4)	<0,001
	II	46,9 (18,8÷62,5)	9,4 (0,0 ÷15,7)	37,5 (25,0 ÷46,9)	<0,001
	III	25 (6,3÷42,2)	15,6 (3,1 ÷ 22,7)	9,4 (6,3÷14,1)	<0,001
Concern, баллы	I	5 (5÷7)	5 (5÷6)	0,5 (0-1,5)	0,001
	II	8 (6÷13)	6 (5÷8)	3 (1,5÷6)	<0,001
	III	6 (5÷9)	5 (5÷6,25)	1 (0,5÷1,5)	<0,001
Activities, баллы	I	9 (7÷11)	8 (7÷1)	1 (0,5÷1,5)	<0,001
	II	11 (8÷17)	9 (7÷12)	3 (1,5 ÷8,5)	<0,001
	III	9 (7÷15,5)	9 (7÷12,25)	1 (0,5 ÷2)	<0,001
Energy mood, баллы	I	10 (8÷11)	8 (7÷1)	1,5 (0,5÷2)	<0,001
	II	12 (8÷20,5)	10,5 (8÷14,5)	3,5 (2÷7)	<0,001
	III	12 (7÷15,5)	8 (7÷12,25)	2 (2÷3)	<0,001
Control, баллы	I	7 (6÷9)	6 (6÷7,25)	0,5 (0,5÷1)	<0,001
	II	9 (8÷16)	9 (7÷10,5)	2,8 (1 ÷4,5)	<0,001
	III	12 (6÷15)	9 (8÷11,25)	1 (0÷1,5)	<0,001
Self consciousness, баллы	I	4 (3÷7)	3 (3÷5)	0,5 (0 ÷1,5)	<0,001
	II	5 (3÷1)	4 (3÷4)	1,5 (1 ÷2,5)	<0,001
	III	4 (3÷7)	4 (3÷5,25)	0,5 (0 ÷0,5)	<0,001
Sexual function, баллы	I	4 (2÷4)	4 (2÷4)	0 (0÷0)	0,125
	II	4 (2÷6)	2,5 (2÷4)	1 (0 ÷1)	<0,001
	III	2 (2÷4,5)	2 (2÷4)	0 (0÷1)	0,003
HRQOL total, %	I	90,5 (83,4÷95,7)	93,1 (90,3÷96,8)	3,9 (2,0 ÷6,5)	<0,001
	II	86,2 (60,3÷94,0)	91,4 (78,0÷95,7)	12,5 (5,6 ÷24,1)	<0,001
	III	86,2 (63,4÷96,6)	94,0 (79,1÷97,4)	5,6 (3,5÷8,2)	<0,001

Примечание: Закон распределения переменных отличался от нормального, приведено значение медианы (Me) и межквартильного интервала (Q_I–Q_{III}) показателей.

При расчете изменения показателя после лечения указано снижение (для показателя HRQOL total рассчитывалось увеличение). Для проведения расчета использовался метод расчета разности медиан (Hodges-Lehmann median difference).

При проведении сравнения показателей до и после лечения использован критерий Т-Вилкоксона для связанных выборок.

Таким образом, при проведении анализа выявлено уменьшение симптомов тяжести заболевания ($p \leq 0,001$) через 6 месяцев в группе противорецидивного лечения СМПР (2 группа) на 37,5% (ДИ 25,0÷46,9), в группе миомэктомии (1 группа) на 15,7% (ДИ 11,0÷23,4) и в группе применения СМПР в протоколе предоперационной подготовки (3 группа) на 9,4% (ДИ 6,3÷14,1). HRQOL total через 6 месяцев для пациенток 2 группы повысился, в среднем, на 12,5% (ДИ 5,6%-24,1%), тогда как для пациенток 3 группы на 5,6% (ДИ 3,5%-8,2%), а для пациенток 1 группы на

3,9% (ДИ 2,2%-6,5%). Следует отметить, что по всем показателям улучшение состояния пациенток во 2-й группе было более выраженным, чем в 1-й, тогда как для пациенток 3 группы степень улучшения практически никогда (за исключением Sexual function) не отличалась от изменений в 1 группе сравнения.

Выводы:

1. Через 6 месяцев после лечения выявлено уменьшение симптомов тяжести заболевания ($p \leq 0,001$) в группе противорецидивного лечения СМПР (2 группа) на 37,5% (ДИ 25,0÷46,9), в группе

миомэктомии (1 группа) на 15,7% (ДИ 11,0÷23,4) и в группе применения СМПП в протоколе предоперационной подготовки (3 группа) на 9,4% (ДИ 6,3÷14,1).

2. Через 6 месяцев после всех видов лечения установлено повышение качества жизни по HRQOL total ($p<0,001$) практически по всем показателям, кроме показателя Sexual function.

3. Статистически значимое улучшение показателя Sexual function качества жизни по HRQOL total установлено через 6 месяцев лечения у пациенток которым проведено оперативное лечение и с противорецидивной целью назначен препарат СМПП ($p<0,001$), менее выраженное улучшение отмечено в группе пациенток, принимавших СМПП в предоперационный период ($p=0,003$) и не отмечено улучшения показателя сексуальной функции у пациенток, которым была проведена только миомэктомия ($p=0,125$).

Все авторы, изучающие данную проблему единодушны в том, что миома существенно снижает качество жизни женщин, о чем свидетельствуют полученные нами результаты [5]. Основная часть работ посвящена сравнению качества жизни после миомэктомии и эмболизации маточных артерий [6] и, лишь незначительная часть – сравнению действия СМПП с другими методами [7]. Комплексная оценка медикаментозного и хирургического лечения лейомиомы матки требует надежных и достоверных оценок результатов, одной из составляющих которой является изучение качества жизни пациентов до и после лечения. Результаты, сообщаемые пациентами, представляют собой наиболее актуальный подход к оценке воздействия заболевания и его лечения, поэтому необходимо активно включать пациентов в процесс принятия решения по выбору метода терапии [8].

Литература:

1. Центр электронного здравоохранения при Министерстве здравоохранения КР [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://cez.med.kg/>.
2. Кичигин О.А., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки // Журнал «Охрана материнства и детства». - Витебск, 2013. - №2 (22). - С. 36-41
3. Радзинский В.Е., Архипова М.П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века. // Журнал «Медицинский совет». - Москва, 2014. - №9. - С.30-32
4. Spies J.B., Coyne K., Guaou Guaou N., Boyle D., Skymaraz-Murphy K., Gonzalves S.M. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. // Obstet Gynecol. 2002 Feb; 99(2): 290-300.
5. Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Неоперативное лечение миомы матки. Эффективность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов. // Журнал «Медицинский совет». - Москва, 2019. - №7. - С. 13-20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-13-20>.
6. Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г. Эффективность оценки качества жизни больных с миомой матки после органосохраняющих вмешательств // Журнал «Медицинский вестник Юга России». - Ростов-на-Дону, 2014. - №2. - С. 33-37.
7. Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids // Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 26; 4:CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2
8. Nafees Bano S., Jafri M.A., Qamar A. Kazmi, Wajeeda Begum Z.A. Ansari. Uterine Myoma Symptoms & Quality of Life. J Gynecol Women's Health. 2017; 4(1): 555630. DOI: 10.19080/JGWH.2017.04.555630002