

В. Н. Сидоренко, Л. С. Ладутько, Н. С. Святощик, Т. А. Смирнова
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН РИЛИЗИНГ
ГОРМОНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ**

УЗ «5-я городская клиническая больница г. Минска»

V. N. Sidorenko, L. S. Ladutko, N. S. Svyatoschik, T. A. Smirnova
**USE OF GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONIST IN COMPLEX
TREATMENT OF HYSTEROMYOMA**

Миома матки – наиболее распространенная доброкачественная опухоль, которая формируется в мышечном слое матки[1]. Миома матки развивается из гладкомышечной ткани. Ее принято считать гормонзависимой гиперплазией миометрия[2,3]. Чаще миома возникает в репродуктивном возрасте, когда отмечается высокая гормональная активность яичников, и часто регрессирует после установления менопаузы, когда быстро снижается уровень половых гормонов[4].

С другой стороны, миома может возникнуть как результат процесса патологической регенерации миометрия, при повреждении миометрия механически или воспалительными инфильтратами, или же участками аденомиоза.[2,5] Без

сомнения, половые гормоны регулируют рост миомы, в особенности на этапах клинически определяющихся узлов. Именно в это время в них формируется значительное количество экстрацеллюлярного матрикса, что повышает чувствительность миомы к стероидным гормонам[6].

Патогенез миомы матки до сих пор не изучен окончательно. Не выяснена связь между гормональным статусом и цитогенетическими изменениями в миоме. Имеются основания полагать, что первоначальные изменения клон клеток миометрия происходят за счет соматической мутации, а дальнейшее развитие опухоли подчинено влиянию стероидных гормонов. Миома матки не встречается до возраста менархе и заметно регрессирует после менопаузы.

Исследования доказали, что влияние стероидных гормонов на развитие миомы происходит за счет активации специфических генов, кодирующих синтез факторов роста и рецепторов к ним, или напрямую или опосредованно через стероид-зависимые факторы транскрипции, представляющие собой, по некоторым данным, белковые продукты генов, участвующих в регуляции клеточного цикла. Комплекс стероидного гормона с рецептором может также функционировать как фактор транскрипции, связываясь с промотором стероид-зависимых генов[9].

Большинство миом растут медленно, механизмы их озлокачествления неизвестны. С недавних пор существует повышенный интерес к лекарственному лечению миомы. Длительная терапия аналогами ГнРГ применяется редко благодаря выраженным побочным эффектам, особенно снижению плотности костной ткани[8].

Короткие же схемы лечения ГнРГ, как правило хорошо переносятся и являются эффективными с точки зрения уменьшения размеров и симптомов миомы, включая коррекцию железодефицитной анемии. Однако было показано, что после прекращения приема препаратов размеры узлов быстро восстанавливались. В настоящее время общепринято назначение агонистов ГнРГ по короткой схеме в качестве предоперационной подготовки. Преимущество такой терапии заключается в уменьшении размеров узлов и повышении уровня гемоглобина, что создает более благоприятные условия к удалению миомы вагинальным доступом[14].

Изучение эстрадиоловых рецепторов показало, что их концентрация в миоматозной ткани выше у женщин, принимавших агонисты ГнРГ, чем у не принимавших. Эта парадоксальная находка может быть объяснена отсутствием на фоне терапии ГнРГ прогестерона, который, как известно, подавляет синтез эстрогеновых рецепторов[13].

Синтетические аналоги гонадотропинрилизинг гормона (аГнРГ) широко применяются в гинекологической практике, являясь эффективными средствами медикаментозного лечения эндометриоза, миомы матки, меноррагии, гиперандрогении яичникового генеза, бесплодия. В основе их терапевтического действия лежит эффект десенситизации гипофиза с последующей блокадой секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов. Эта блокада является обратимой и после отмены аГнРГ чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции полностью восстанавливается[11].

На фоне лечения аГнРГ отмечается уменьшение клеточности и гипоплазия клеток миомы, узлы ограничиваются от окружающей ткани, возрастает степень их гиалинизации и коллагенизации, утолщаются стенки сосудов. На ультраструктурном уровне отмечается повреждение клеток с разрывом клеточной мембраны, сморщивание цитоплазмы и интенсивная лимфоцитарная инфильтрация, т.е. некроз клеток в сочетании с повышенным апоптозом, а главное, угнетением пролиферативной активности в миоме[15].

Снижение циркулирующего в крови эстрадиола способствует повышению сосудистого сопротивления в маточных артериях и в артериях, питающих миоматозный узел, что приводит к редуцированию маточного кровотока и сопровождается уменьшением размеров узла[16,17].

Высказано предположение о прямом влиянии аГнРГ на опухоль (в ткани миомы выявлены рецепторы ГнРГ). Еще один механизм действия аГнРГ может быть связан с их влиянием на факторы локальной регуляции. Доказано, что на фоне их приема достоверно снижается концентрация ЭФР, влияющего на процесс редукции опухоли на уровне миомы или миометрия[18].

Подготовка к оперативному вмешательству с помощью аГнРГ при наличии миомы матки позволяет проводить щадящие органосохраняющие операции с использованием эндоскопической техники. Терапия аГнРГ способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и связанных с ними симптомов и тем самым позволяет сократить время операции и уменьшить объем кровопотери. После лечения аГнРГ возможно наступление беременности[19].

К настоящему времени описано несколько стратегий длительной терапии аГнРГ, позволяющих избежать выраженных побочных явлений при сохранении высокой клинической эффективности:

Add-back режим-сочетание а-ГнРГ с небольшими дозами эстрадиола.

On-off режим-терапия а-ГнРГ прерывистыми курсами (трехмесячная терапия с трехмесячным перерывом до 2 лет).

Drow-back-применение высоких доз а-ГнРГ в течение 8 недель с переходом на пониженные дозы препарата в течение 18 недель[20].

Вариабельность ответа отдельных миоматозных узлов на лечение связана со степенью гиалинизации и дегенеративных изменений в опухоли, потерей чувствительности к антиэстрогенным воздействиям, первоначальным объемом матки. Вероятный ответ на лечение может быть предсказан в большинстве случаев через 4 недели после первой инъекции[7,18].

Препараты хорошо переносятся, не обладают антигенными свойствами, не кумулируют, не влияют на липидный спектр крови. Побочные эффекты: приливы, потливость, сухость во влагалище, головная боль, депрессия, нервозность, изменение либидо, себорея, периферические отеки, ухудшение перспективной памяти, снижение плотности костной ткани чаще наблюдается при длительных курсах лечения[12].

Прекращение терапии ведет к восстановлению нормального менструального цикла и эстрогенного статуса приблизительно через 59-94 дня после отмены препарата и быстрому повторному росту миомы матки до первоначальных размеров (в течение первых 3-4 менструальных циклов) со всеми клиническими симптомами (хотя некоторые авторы отмечают, что эти симптомы менее выражены)[19].

Цель исследования:

Оценить роль агонистов гонадотропин рилизинг гормонов в комплексном лечении миомы матки.

Материал и методы

В исследовании участвовали 33 женщины с миомой матки, которым в силу различных причин, была показана консервативная миомэктомия. Возрастной состав колебался от 21 до 42 лет (средний возраст составил 33±2,1 года). На начальном этапе женщины были разделены на две группы. В основную вошли 22 пациентки, которым проводилось предоперационная подготовка агонистом гонадотропин рилизинг гормонов (Луприд-депо) по схеме 3 инъекции по 3,75 мг.1 раз в 28 дней внутримышечно. Контрольную группу составили 11 женщин, которые по разным причинам отказались от предоперационной гормональной терапии.

Согласно цели исследования оценивались размеры миоматозного узла, выраженность клинических симптомов до и после терапии агонистами гонадотропин рилизинг гормонов

Полученные результаты обработаны при помощи стандартного пакета программ («Statistica – 5», «Microsoft Excel», «Microsoft Word»)

Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования было произведено

■ Оригинальные научные публикации

полное клинико-лабораторное обследование пациенток. В 91% случаев женщины имели сопутствующую патологию: заболевания эндокринной системы-75%, заболевания сердечно-сосудистой системы-46%, заболевания моче-половой сферы-37%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 21%.

Такой высокий процент сопутствующей эндокринной патологии ещё раз подтверждает гормональный генез миомы матки, и акцентирует наше внимание на то, что в основе терапии миомы должны быть гормональные препараты.

В 73% миома матки была множественной. Обращает на себя внимание тот факт, что лишь 11% пациенток смогли реализовать свою репродуктивную функцию. 16 % используют методы контрацепции. Диагноз привычное невынашивание беременности выставлен 13%, а диагноз бесплодие 51% женщин, участвовавших в нашем исследовании.

Для того чтобы наиболее точно оценить полученные результаты перед оперативным лечением определялась локализация миоматозных узлов и их размеры по данным УЗИ. Также осуществлялось общеклиническое обследование, (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, инфекционный скрининг, ЭКГ).

Женщины из основной группы получали препарат Луприд-депо по схеме: 3 инъекции по 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/мышечно. Женщинам контрольной группы предоперационная подготовка проводилась в стандартном объеме: коррекция сопутствующей патологии, профилактика тромбозов, инфекционных осложнений, профилактика анемии. При динамическом контроле через 3 пациентки основной и контрольной групп чувствовали себя удовлетворительно, жалоб не предъявляли. По данным УЗИ размеры матки у 89 женщин основной группы уменьшились, а у 10% исчезла необходимость в оперативном лечении. У 93% женщин контрольной группы размеры матки не изменились, а у 7% матка увеличилась на 1-2 недели беременности в сравнении с зафиксированным ранее результатом.

Нами прооперированы 25 женщин из основной и контрольной групп. При ревизии органов малого таза дополнительно к миоме матки в 17% определялся спаечный процесс II-III степени, изменения со стороны яичников в 69% случаев. Размеры опухоли были от 1 см в диаметре до 12-15 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. Но результаты оперативного лечения необходимо закрепить противорецидивной гормональной терапией. Все прооперированные нами женщины получали препарат Луприд-депо по схеме: 3 инъекции по 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/мышечно, начиная с первого дня послеоперационного лечения

При динамическом контроле через 3,6,12,18,2 месяца все пациентки чувствовали себя удовлетворительно, жалоб не предъявляли. 92% женщин отмечали восстановление нормального менструального цикла. По данным УЗИ размеры матки соответствовали физиологической норме, за исключением одной пациентки, у которой отмечалось увеличение матки на 1 – 2 недели беременности без чёткой визуализации фиброматозных узлов.

Выводы

1. Подготовка к оперативному вмешательству с помощью аГнРГ при наличии миомы матки позволяет проводить

щадящие органосохраняющие операции с сохранением репродуктивной функции женщины.

2. Терапия аГнРГ способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и связанных с ними симптомов и тем самым позволяет сократить время операции и уменьшить объем кровопотери.

3. аГнРГ могут использоваться в комплексной терапии миомы матки как в виде препарата выбора в медикаментозной терапии, так и как дополнение к оперативному лечению на до-и постоперационном этапе.

Литература

1. Адамян, Л. В., Ткаченко Э. Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. – М., 2003. – № 4(8). – С. 110 – 118.
2. Бабунашвили, Е. Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки // Автореф. дис... канд. мед. наук. – М. – 2004. – 24 с.
3. Ботвин, М. А. Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста. Вопросы патогенеза, техника операции, система реабилитации, ближайшие и отдаленные результаты. // Автореф. дис... докт. мед. наук. – М., 1999. – 51 с.
4. Буянова, С. Н., Титченко Л. И., Титченко И. П. и др. Возможности современных ультразвуковых технологий в определении клинико-патогенетического варианта миомы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 36 – 38.
5. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004.
6. Гилязутдинова, Э. Ш. Миома матки // Онкогинекология: рук. для врачей. – М: МЕДпресс, 2000. – 383 с.
7. Киселев, С. И. Современные подходы к хирургическому лечению больных миомой матки // Дис... докт. мед. наук. – М., 2003. – 255 с.
8. Макаров, О. В., Доброхотова Ю. Э., Любченко Н. В. Некоторые аспекты отдаленных результатов гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гин. – 2000. – № 3. – С. 12 – 14.
9. Мишиева, Н. Г., Назаренко Т. А. Актуальные проблемы поздней репродукции женщин // Репродуктивное здоровье женщины и гормоны: Сб. науч. трудов. – М., 2004. – С. 13-16.
10. Сидорова, И. С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. – Медицинское Информационное Агентство, 2003. – 256 с.
11. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г., Лубнин Д. М. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки // Гинекология. – 2002. – С. 7 – 9.
12. Шияев, А. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) // Гинекология. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 65 – 70.
13. Bajekal, N., Li T.C. Fibroids, infertility and pregnancy wastage // Hum Reprod Update. – 2000; 6(6): 614 – 20.
14. Donnez, J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? // Human Reproduction. – 2002, 17 (6): 1424 – 1430.
15. Luo, X., Ding L., Xu J. et al. Leiomyoma and myometrial gene expression profiles and T response to gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) therapy // Endocrinology. – 2004. – Vol. 16.
16. Meresman, G. F., Bilotas M. A., Lombardi E. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis // Hum Reprod. – 2003; 18(9): 1767 – 71.
17. Murphy, J., Tsibris J., Tsibris A. et al. Regulation by estrogen: the transforming growth factor b system in uterine leiomyomas. Society for Gynecological Investigation, Annual Meeting. – 1994, Chicago, IL, USA, May, Abstract, P21.
18. Nkemayim, D. C., Hammadeh M. E., Hippach M.: Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet, 2000, Nov; 264(3): 154 – 6.
19. Poncelet, C., Benifla J. L., Bataillon A., Darai E., Madelenat P. Myoma and infertility: analysis of the literature // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29. – № 6. – P. 413 – 421.
20. Rabinovici, J. Pregnancies and Deliveries After MR-Guided Focused Ultrasound Surgery For the Conservative Treatment Of Symptomatic Uterine Fibroids. // MRgFUS. – 2008-Selected scientific abstracts, Washington, 2008, 16 p.