

# Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном лечении молодых больных миомой матки

Д. м. н., проф. С.А. ЛЕВАКОВ<sup>1,2</sup>, д. м. н., проф. А.Г. КЕДРОВА<sup>2</sup>,  
к. м. н. Н.С. ВАНКЕ<sup>1,2</sup>, Е.В. КОЖУРИНА<sup>1,2</sup>

*С целью оптимизации репродуктивного здоровья больных миомой матки после органосохраняющего лечения проанализированы результаты комплексной терапии у 54 пациенток, даны обоснования для этапного, индивидуального подхода к лечению миомы матки у больных в репродуктивном возрасте с минимизацией рисков рецидивов.*

**М**иома матки относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов: заболевание встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет. Многочисленные исследования и внедрение новых методов оперативного лечения миомы матки не позволили окончательно решить проблему сохранения репродуктивной функции у молодых пациенток. Индекс фертильности среди оперированных женщин находится в широком диапазоне – 27–70%. Это обусловлено тем, что выбор современных методик лечения определяется темпом роста миомы, вариантом ее развития, особенностями клинического течения, локализацией узлов и возрастом больной [1]. Все методики, нацеленные на минимизацию хирургической травмы женских гениталий, продолжают оставаться в центре внимания гинекологов. Опыт применения новых комби-

наций лечения миомы накапливается достаточно быстро, что позволяет детально оценить рациональность многих вариантов. Активное внедрение в практику лечения миомы методов малоинвазивной оперативной гинекологии позволило не только обозначить перспективные направления применения этих методов, но и обнажить их слабые стороны. Для коррекции этих недостатков требуется дополнительная предоперационная гормонотерапия, которая позволяет достичь максимально высоких результатов последующей репродукции и ограничиться минимальными сроками стационарного лечения и нетрудоспособности.

Большинство авторов публикаций основной патогенез опухоли считают изменения в эндокринной, ауто- и паракринных системах, цитогенетические нарушения, вызванные активацией пролиферативного потенциала вследствие повышения уровня 17-эстрадиола и дисбалан-

сом прогестерона и эстрогенов. Такие изменения происходят в рамках овуляторного цикла, с полноценной фазой секреции, что и легло в основу изучения предоперационной гормонотерапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) [2, 3]. Первые обнадеживающие результаты, продемонстрировавшие возможность контролировать гиперпластические заболевания эндометрия и миометрия путем выключения овуляции, в дальнейшем дали несколько поводов для разочарования. Например, они не решили проблему восстановления репродуктивной функции после лечения, а длительный прием а-ГнРГ оказывал слишком выраженное отрицательное влияние на организм женщины в виде вегетативных и системных нарушений. В связи с этим время использования препаратов было ограничено 6 месяцами, что в дальнейшем все равно приводило к рецидиву болезни: миоматозные узлы возвращались к исходным размерам и продолжали расти дальше, а клинические симптомы аденомиоза восстанавливались [4, 5].

Таким образом, разработка рациональных комплексных подходов к лечению миомы матки до сих пор является актуальной и изучаемой проблемой. Органосохраняющее лечение у молодых больных миомой матки обуславливает применение комбинированных лечебных



мероприятий, включающих активную гормонотерапию, органосохраняющие оперативные методики и продолженную поддерживающую гормонокоррекцию не менее 1 года. Анализ публикаций на эту тему показал фрагментарность и неоднозначность работ, посвященных комплексному подходу к лечению миом с применением коротких предоперационных курсов агонистов ГнРГ. Ряд исследований свидетельствовал о необоснованности предоперационной гормонотерапии [6], а работы, выполненные в более поздние сроки, в которых использовались депонированные формы агонистов ГнРГ, продемонстрировали состоятельность этого метода [7].

Противники предоперационной гормонотерапии не могут игнорировать факты успешного применения агонистов ГнРГ – уменьшение размеров узлов, снижение кровотока, что позволяет выполнить операцию менее травматично. Но они убеждены, что при таком подходе можно пропустить мелкие узлы, уменьшенные вследствие гормонотерапии, которые в дальнейшем будут прогрессировать. Однако дизайн лечения, включающий после короткого курса агонистов ГнРГ эмболизацию маточных артерий (ЭМА) с последующей консервативной миомэктомией, должен повысить эффективность лечения. Эта методика позволяет уменьшить размеры узлов в 3 и более раз еще до проведения операции.

Патоморфологический анализ показал, что узлы практически не имеют активного пролиферативного потенциала, а соответствуют по строению обычной лейомиоме, при этом аденоматозные изменения существенно регрессировали, что позволило хорошо структурировать ткани матки на операции.

Терапевтическое действие активных синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона основано на способности связываться с чувствительными рецепторами гипофиза, что вызывает торможение эндогенной секреции гонадотропинов и, как следствие, половых стероидов – основных

факторов пролиферации. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к замедлению роста и обратному развитию гормонозависимых пролиферативных заболеваний, таких как миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз [6]. В настоящее время синтезировано более 2 тысяч а-ГнРГ. В России зарегистрированы следующие а-ГнРГ: Золадекс (гозерелина ацетат), Декапептил (трипторелин), нафарелин и бусерелин, Люкрин-депо (лейпрорелина ацетат).

Мы провели оценку эффективности применения гозерелина (Золадекс), содержащего 3,6 мг депо-формы, в лечении 43 больных миомой матки. Препарат обладает доказанной активностью в лечении миомы матки [7, 8]. Десенситизация рецепторов приводит к снижению концентрации эстрадиола до уровня, соответствующего овариэктомии или постменопаузе [8].

*Цель исследования:* изучить влияние комбинированного лечения больных миомой матки, а также оценить необходимость предоперационной гормонотерапии.

*Материалы и методы.* Обследованы 43 больные миомой матки репродуктивного возраста, от 24 до 41 года, средний возраст составил  $34 \pm 2,2$  года. Длительность заболевания – от 1 до 7 лет, в среднем около 3 лет. Изучение анамнеза показало, что все женщины не могли самостоятельно забеременеть. Ведущими жалобами больных были нарушения менструального цикла – 18 (41,9%) пациенток, болевой синдром различной интенсивности, связанный с менструальным циклом, – 25 (58,1%) больных. У 15 (34,9%) пациенток миома матки сочеталась с гиперпластическими процессами эндометрия или аденомиозом, выявленными при раздельном диагностическом выскабливании эндометрия и эндоцервикса при гистероскопии. Размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали 7–12 неделям беременности, в основном с интерстициальным расположением узлов.

После проведенного обследования всем пациенткам предложено полугодовое комбинированное лечение. Первый этап – гормонотерапия препаратом Золадекс (гозерелина ацетат) в режиме: 3,6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 28 дней, 3–4 цикла. Второй этап – эмболизация маточных артерий и через 10–14 дней – операция: консервативная миомэктомия в различных модификациях. Третий этап – гормонотерапия препаратом Золадекс (гозерелина ацетат) 3,6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 28 дней, 3–4 цикла. Четвертый этап – низкодозированная комбинированная гормонотерапия одним из монофазных эстрогенгестагенных препаратов: этинилэстрадиол 30 мкг/сут + диеногест 2 мг/сут или этинилэстрадиол 20–30 мкг/сут + дроспиренон 3 мг/сут в течение 8–12 месяцев.

После первых двух месяцев лечения аменорея наблюдалась у 28 (65,1%) пациенток, у остальных со-

Органосохраняющее лечение у молодых больных миомой матки обуславливает применение комбинированных лечебных мероприятий, включающих активную гормонотерапию, органосохраняющие оперативные методики и продолженную поддерживающую гормонокоррекцию не менее 1 года.

хранялись кровяные выделения в виде невыраженных метроррагий. Таким образом, клинические данные показали, что Золадекс, подобно другим аналогам ГнРГ, достоверно блокирует гипофизарно-яичниковую систему и предупреждает появление новых функциональных рецепторов для синтеза и секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Из-за воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи уже во время первых курсов лечения у 6 (13,9%) больных отмечались гипоэстро-

генные эффекты, вегетососудистые расстройства. Больные также жаловались на сухость влагалища, снижение либидо. Вегетативные расстройства купировались при назначении гомеопатических (Климактоплан, Климадинон) и витаминных препаратов (BION3). У пациенток с соматической патологией изменений массы тела, неконтролируемого повышения артериального давления, признаков андрогенизации или задержки жидкости не отмечено, что демонстрирует преимущество агонистов ГнРГ перед прогестинами и антигонадотропинами. Местных реакций на введение препарата нами также не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с применением препарата гозерелина ацетата, консервативной миомэктомии и пролонгированного приема комбинированных оральных контрацептивов.

Второй хирургический этап выполнялся на 15–21-й день после 3-й или 4-й инъекции Золадекса. ЭМА выполнялась после обзорной ангиографии матки, которая позволяла определить уровень эмболизации. Консервативная миомэктомия была выполнена без вскрытия полости матки у 34 (79,1%) больных, с вхождением в полость матки – у 9 (20,9%). Послеоперационные осложнения выявлены у 5 (11,5%) больных.

Третий этап протекал без особенностей, однако отмечалось увеличение числа больных с клиническими проявлениями гипострогении. После окончания терапии Золадексом больных переводили на поддерживающую низкодозированную эстроген-гестагенную терапию од-

ним из эстроген-гестагенных препаратов – Жанин, Джес или Ярина, что позволило восстановить менструальноподобную реакцию у 38 (88,9%) пациенток уже через 2 месяца. У 6 (11,1%) пациенток цикл нормализовался через 4–5 месяцев. Мы оценили состояние эндо- и миометрия при УЗТ с применением конвексного датчика частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное исследование) и частотой 5–8 МГц (трансвагинальное исследование). Через 8–10 месяцев на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов проводили ультразвуковое исследование области малого таза в продольной, поперечной и косонаправленной проекциях. При осмотре в режиме «серой шкалы» оценивались размеры матки, наличие, величина, структура и локализация визуализируемых узлов, состояние полости матки, шейки и придатков матки. Особенности васкуляризации, с детальным изучением зоны операции, оценивались с помощью цветового доплеровского картирования и ЭД [11]. По данным обследования, в целом лечение признано эффективным у 49 (90,7%) больных, у 4 (7,4%) пациенток были вновь выявлены миоматозные узлы от 0,7 до 1,3 см в диаметре, скорее всего, не визуализируемые при ранних исследованиях. У одной пациентки определялись все ультразвуковые признаки аденомиоза матки. В последующий год наблюдения беременность наступила в 29 (53,7%) случаях наблюдений.

*Обсуждение.* Основываясь на данных литературы, можно заключить, что наилучшим терапевтическим сочетанием для лечения миомы матки в молодом возрасте являются агонисты ГнРГ и низкодозированные КОК, протективный эффект которых заключается в снижении риска рецидива миомы матки путем блокады прогестероновых рецепторов [12]. По данным Королевского колледжа врачей общей практики, относительный риск миомы матки у женщин, принимающих КОК, значительно ниже ( $OR = 0,4$ ), чем у пациенток, никогда не исполь-

зовавших этот метод контрацепции. Оксфордское исследование Ассоциации планирования семьи с участием 535 женщин с миомой матки показало, что риск развития и роста миомы матки снижается при длительном приеме КОК, что, вероятнее всего, связано с гестагенным компонентом препаратов [13]. Многие препараты третьего и четвертого поколений группы КОК оказывают блокирующее действие на рецепторы прогестерона, что значительно тормозит пролиферативные процессы [14]. Целый ряд авторов указывают на самый важный прогностический аспект в лечении – правильную оценку пролиферативной активности. Без полноценного морфологического анализа узлов это сделать затруднительно [15], поэтому процент диагностических ошибок остается достаточно высоким. Для снижения частоты рецидивирования целесообразно применять комбинированные методы лечения с обязательным хирургическим вмешательством, поскольку при выраженных патологических нарушениях в матке только гормональная терапия, по-видимому, оказывается недостаточной и, как следствие, часто неэффективной. Полученные нами результаты лечения позволили сделать следующие выводы: применение гозерелина ацетата на дооперационном этапе привело к стабилизации пролиферативных процессов в матке и уменьшению размеров узлов, что обеспечило техническую возможность вылущивания миоматозных узлов с образованием минимальных рубцов на матке. Кроме того, короткие курсы гозерелина ацетата не вызывали развития стойкой аменореи, побочные эффекты хорошо компенсировались и не привели к снижению трудоспособности. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комплексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с применением препарата гозерелина ацетата, консервативной миомэктомии и пролонгированного приема комбинированных оральных контрацептивов. ◻



# Литература

- Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. 2010. № 4. С. 7–12.
7. Карселадзе А.И. Современные тенденции и перспективы развития гинекологической онкоморфологии // Акушерство и гинекология. 2006. № 1. Прил. С. 47–51.
  8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
  9. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011. 468 с.
  10. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г., Антонева И.И., Хаджимба А.С., Нахушев З.Х. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 4. С. 496–501.
  11. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичской гиперплазии эндометрия // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 1. С. 52–59.
  12. Пашков В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 48 с.
  13. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. № 4. С. 38–42.
  14. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Особенности процессов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в клинико-морфологических вариантах миомы матки у больных молодого возраста // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 4.
  15. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
  16. Sakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. (Elite Ed). 2009. Vol. 1. P. 429–443.
  17. Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D., Chen W.S., Guzman G., Yang X., Di Cristofano A., Pandolfi P.P., Hay N. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten<sup>±</sup> mice // Genes Dev. 2006. Vol. 20. № 12. P. 1569–1574.
  18. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer // Nat. Med. 2005. Vol. 11. № 1. P. 63–70.
  19. Grünwald V., DeGraffenried L., Russel D., Friedrichs W.E., Ray R.B., Hidalgo M. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells // Cancer Res. 2002. Vol. 62. № 21. P. 6141–6145.
  20. Rubatt J.M., Slomovitz B.M., Burke T.W., Broaddus R.R. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99. № 2. P. 472–476.
  21. Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K. Endometrial cancer // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322. № 1. P. 53–61.
  22. Sivridis E., Giatromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57. № 8. P. 840–844.
  23. Angelow S., Ahlstrom R., Yu A.S. Biology of claudins // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 295. № 4. P. F867–F876.

**С.А. ЛЕВАКОВ, А.Г. КЕДРОВА, Е.В. КОЖУРИНА, Н.С. ВАНКЕ**

**Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном лечении молодых больных миомой матки**

1. Урманчеева А.Ф. Пути улучшения диагностики, лечения и постановки прогноза саркомы тела матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1994. С. 42–44.
2. Леваков С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
3. Wang Y., Matsuo H., Kurachi O., Maruo T. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 146. № 3. P. 447–456.
4. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. 2003. № 4. С. 110–118.
5. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. М.: МИА, 2002. 256 с.
6. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
7. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Проблемы репродукции. 2003. № 3. С. 27–31.
8. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. и др. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей. М., 2004. 12 с.
9. Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 136 с.
10. Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 39–42.
11. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. С. 298–300.
12. Мнацаканян Л.К., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Захарова Т.И. Ультразвуковая диагностика лейомиосарком матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 62–66.
13. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 346 с.
14. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., Stampfer M.J., Hunter D.J. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // Fertil. Steril. 1998. Vol. 70. № 3. P. 432–439.
15. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2003. 560 с.