

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

С.А. Леваков<sup>1,2</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2</sup>, К.В. Кожурина<sup>1,2</sup>, Н.С. Ванке<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России,

<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва

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.

*Ключевые слова:* миома матки, репродуктивное здоровье, комбинированное лечение; синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

### THE MODERN VIEW ON THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

**Levakov SA, Kedrova AG, Kojurina KV, Wanke NS**

Uterine fibroids are the most common solid tumours in the female pelvis. The purpose was to examine the long term results of treatment uterine myoma through combined therapy in 54 patients. To assess the reproductive health of patients with uterine fibroids after treatment included to use analogues of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) with or without embolization of uterine artery(UAE) and myomectomies. . The introduction of gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRHa) has been found to be useful in the management of patients of reproductive age with uterine fibroids for minimization of risk of relapse.

*Key words:* uterine fibroids; analogues of gonadotropin-releasing hormone (GnRH); the reproductive health.

Несмотря на длительную историю изучения, проблема лечения больных миомой матки, находящихся в репродуктивном возрасте, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как данное заболевание относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, встречаясь у каждой 4-5-й гинекологической пациентки старше 35 лет. Особенности клинического течения миомы матки и прогноз заболевания определяется, прежде всего, вариантом ее развития, локализацией миоматозных узлов и возрастом больной [1]. Высокая частота сочетания миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, эн-

дометриозом и функциональными кистозными изменениями в яичниках позволяет предположить выраженную гормональную зависимость такой патологии, что и определяет необходимость активной гормонокоррекции для таких пациенток. На современном этапе изучения гиперпластических процессов миометрия и эндометрия выявлены факторы роста, особенности ауто- и паракринных влияний, механизмы процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне [2]. В основе развития данных заболеваний лежат нарушения, вызванные половыми стероидами и реализованные за счет клеточной пролиферации с наруше-

нием процессов апоптоза [3]. В этой связи факт дисгормональных нарушений, способствующий повышению клеточной пролиферации, следует рассматривать как фактор риска развития патологических процессов в матке.

Во многих случаях гиперплазия эндометрия и миометрия на начальных этапах остается подконтрольным процессом и после адекватного лечения может регрессировать или стабилизироваться. Правильно подобранное гормональное лечение способно снизить пролиферацию и выраженность клинических симптомов заболевания с учетом сочетанной патологии матки, так как это взаимосвязанные и взаимообусловленные процессы. Важный вопрос, волнующий гинекологов – тактика ведения молодых больных, желающих сохранить фертильность и имеющих сочетанную патологию эндометрия и миометрия. Традиционно для их лечения используется гормональная терапия (прогестагены, антипрогестины, агонисты гонадолиберина и др.), однако часто данные препараты вызывают только кратковременный и невыраженный эффект. Это дает основания для пересмотра лечебной стратегии и выбора новой комбинированной тактики лечения в зависимости от выраженности патологических изменений в эндометрии и миометрии [4, 5]. Органосохраняющее лечение у молодых больных миомой матки обуславливает правомочность комбинированных лечебных мероприятий, включающих активную гормонотерапию, органосохраняющую операцию и продолженную поддерживающую гормонокоррекцию не менее 1 года. Такое лечение можно подразделить на 4 этапа. На I этапе применяют препараты с мощным антипролиферативным потенциалом для уменьшения размеров узлов и купирования основных симптомов патологии. В эту группу можно включить активные синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), в основе терапевтического действия которых, лежит их связывание с чувствительными рецепторами гипофиза, что тормозит эндоген-

ную секрецию гонадотропинов и, как следствие, половых стероидов, являющихся основными факторами пролиферации. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых пролиферативных заболеваний, таких как миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз [6]. Одним из препаратов является депо форма лейпрорелина ацетата, который обладает более выраженной активностью, чем естественный эндогенный гормон при взаимодействии с рецепторами гонадорелина гипофиза, вызывая их длительное угнетение уже к 14-21-му дню после первой инъекции [7, 8]. Создание десенситизации рецепторов приводит к снижению концентрации эстрадиола до уровня, соответствующего овариэктомии или постменопаузе. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, приводя к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых опухолей. После прекращения лечения физиологическая секреция гормонов восстанавливается, поэтому необходимы следующие этапы лечения [8]. II этап рассчитан на максимальное хирургическое удаление узлов матки, что способствует изменению механизмов ангиогенеза и устранению механических препятствий для репродукции. Цель III этапа, рассчитанного на 4 мес., совпадает с лечебной концепцией первого этапа: купировать мощный пролиферативный потенциал стероидных гормонов после удаления всех видимых невооруженным глазом миоматозных узлов, рост которых может возобновиться и активизироваться вследствие операционной травмы. Учитывая тот факт, что эффективность агонистов ГнРГ тем выше, чем меньше размер оставшихся зачатковых узлов с целью подавления их роста необходим повторный курс терапии агонистами ГнРГ, не менее 4 мес. [9]. IV шаг к успеху может быть достигнут только путем применения препаратов, направленных на нормализацию гормонального баланса [10], это монофазные микродозированные комбинированные перораль-

ные контрацептивы (КПОК), которые можно применять в зависимости от планов женщины либо до планируемой беременности, либо для профилактики рецидива миомы матки вплоть до менопаузы. После окончания курса комбинированного лечения и проведения прегравидарной подготовки женщина может приступать к реализации репродуктивных планов [11].

**Цель исследования:** изучить влияние комбинированного лечения больных миомой матки на сохранение репродуктивной функции.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 больные миомой матки репродуктивного возраста, от 20 до 44 лет, средний возраст составил  $31 \pm 1,8$  лет. Длительность заболевания колебалась от 2 до 6 лет, в среднем около 3 лет. Изучение анамнеза показало, что все женщины не могли самостоятельно забеременеть в течение от 1,5 до 4 лет, но специализированного обследования по поводу бесплодия не проходили. Также анализ анамнестических данных показал, что клинические проявления заболевания отсутствовали у 17 (31,5%) пациенток, у остальных ведущими жалобами были нарушения менструального цикла и незначительный болевой синдром, связанный с менструальным циклом. Клиническая картина, специальные гинекологические исследования с кольпоскопией, клиничко-лабораторные данные с ультразвуковым сканированием органов малого таза и морфологические исследования эктоцервикса и эндометрия показали, что в 9 (16,7%) случаях у наблюдаемых нами больных миома матки сочеталась с аденомиозом, в 12 (22,2%) – с простой гиперплазией эндометрия и в 6 (11,1%) случаях имелись признаки наружного эндометриоза. Размеры миоматозных узлов составили от 20 до 80 мм в диаметре, были единичными – 33 (61,1%) или множественными – 21 (38,9%), различаясь по локализации: межмышечные, межмышечно-подбрюшинные или подбрюшинные. После проведенного обследования всем пациенткам предложено комбинированное лечение, рассчитанное на

14-18 мес.: I этап – гормонотерапия препаратом лейпрорелина ацетат в режиме 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней – 3 цикла. II этап – операция: консервативная миомэктомия в различных модификациях. III этап – гормонотерапия (лейпрорелина ацетат 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней – 3-4 цикла). IV этап – низкодозированная комбинированная гормонотерапия одним из монофазных эстроген-гестогенных препаратов: этинилэстродиол 30 мкг/сут + диеногест 2 мг/сут или этинилэстродиол 20-30 мкг/сут + дроспиренон 3 мг/сут в течение 8-12 мес.

Лейпрорелина ацетат (3,75 мг) вводили внутримышечно на 2- или 3-й день менструального цикла, а далее с интервалом в 28 дней.

После первых двух месяцев лечения аменорея наблюдалась у 41 (75,9%) пациентки, у 13 (24,1%) сохранялись кровяные выделения в виде невыраженных метроррагий. Таким образом, клинические данные показали, что лейпрорелина ацетат, подобно другим аналогам, достоверно блокирует гипофизарно-яичниковую систему и предупреждает появление новых рецепторов для синтеза и секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). В результате воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи уже на первых курсах лечения гипоэстрогенные эффекты отмечались у 12 (22,2%) больных. Наиболее характерные жалобы были связаны с вегетососудистыми реакциями, такими как приливы с профузным потоотделением. Больные также отмечали 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 ни в одном случае.

Второй хирургический этап выполнялся на 15-21-й день после 2- или 3-й инъекции лейпрорелина ацетата. Послеоперационные осложнения от консервативной миомэктомии встречались у 3 (5,5%) больных, при этом операцию без вскрытия полости матки удалось выполнить у 31 (57,4%) больной, с вхождением в полость матки – у 23 (42,6%).

Третий этап протекал без особенностей, однако отмечали увеличение числа больных с клиническими проявлениями гипострогении. После окончания терапии лейпрорелином ацетатом переходили на поддерживающую низкодозированную эстроген-гестогенную терапию одним из эстроген-гестогенных препаратов: жанин, джес или ярина, что позволило восстановить менструально-подобную реакцию у 48 (88,9%) пациенток уже через 2 мес. У 6 (11,1%) пациенток цикличность появилась через 4-5 мес. Мы оценили состояние эндометрия при УЗТ с применением конвексного датчика частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное исследование) и частотой 5-8 МГц (трансвагинальное исследование). Через 8-10 мес. на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов проводили ультразвуковое исследование области малого таза в продольной, поперечной и косонаправленной проекциях. При осмотре в режиме «серой шкалы» оценивали размеры матки, величину, структуру, наличие и локализацию визуализируемых узлов, состояние полости матки, шейки и придатков матки. Особенности васкуляризации с акцентом на зону операции оценивали с помощью цветового доплеровского картирования и энергетического картирования [11]. По данным обследования, в целом лечение признано эффективным у 49 (90,7%) больных, у 4 (7,4%) пациенток вновь были 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%) наблюдениях.

**Обсуждение.** Основываясь на современных данных литературы, можно заключить, что наилучшим терапевтическим сочетанием для лечения миомы матки в молодом возрасте являются агонисты ГнРГ и низкодозированные КОК, протективный эффект которых снижает риск рецидива миомы матки, влияя на блокаду 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 использовавших 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 КПОК, что, вероятнее всего, связано с гестагенным компонентом препаратов [13]. Многие представители третьего и четвертого поколений КПОК оказывают блокирующее действие на рецепторы прогестерона, что значительно тормозит пролиферативные процессы [14]. Многие авторы указывают на самый важный прогностический аспект в лечении – это правильная оценка пролиферативной активности, что затруднительно без полноценного морфологического анализа узлов [15], поэтому процент диагностических ошибок остается достаточно высоким. Для снижения частоты рецидивирования целесообразно применять комбинированные методы лечения с обязательным хирургическим вмешательством, так как при выраженных патологических нарушениях в матке одна гормональная терапия, по-видимому, оказывается недостаточной и поэтому часто неэффективной.

**Наши результаты лечения позволили сделать следующие выводы:** применение препарата лейпрорелина ацетат на дооперационном этапе привело к стабилизации пролиферативных процессов в матке и к уменьшению размеров узлов, что давало технические возможности вылушивания миоматозных узлов с минимальным разме-

ром рубца на матке. Кроме того, короткие курсы лейпрорелина ацетата не вызвали стойкой аменореи, и побочные эффекты не снижали трудоспособность, имея компенсируемый характер. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комп-

лексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с применением препарата лейпрорелина ацетат, консервативной миомэктомии и пролонгированным приемом комбинированных пероральных контрацептивов.

## Литература

1. Урманчеева А.Ф. Пути улучшения диагностики, лечения и постановки прогноза саркомы тела матки. Автореф. дис. д.м.н., Спб, 1994. С. 42-44.
2. Леваков С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая). Автореф. дисс. д.м.н., М., 2001.
3. Wang Y., Matsuo H., Kurachi O. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Eur. J. Endocrinology. 2002; 146: 447-456.
4. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Мед. кафедра. 2003. № 4 (8). С. 110-118.
5. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. М: Медицинское информационное агентство, 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., Щукина Н.А. и соавт. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей. Москва, 2004. 12 с.
9. Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 136 с
10. Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больших 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. Чекалова М.А., Кузнецов В.В., 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., 2005
14. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B. et.al. 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.

### Контактная информация:

Леваков Сергей Александрович,  
Заведующий отделением гинекологии ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России,  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
ФГУО ДПО ИПК ФМБА России.  
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России  
Кафедра Акушерства и гинекологии  
Тел: (495) 395 05 44  
e-mail: levakoff@ya.ru