

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

А. Хардигов¹, академик РАЕ, доктор медицинских наук,

А. Клишкин²,

С. Петров², кандидат медицинских наук

¹Курский государственный медицинский университет

²Медицинский центр ООО «Авиценна», Курск

E-mail: klimkinaalexandr@mail.ru

Показано, что агонист гонадотропин-рилизинг-гормонов Бусерелин-лонг эффективен при консервативном лечении миомы матки и улучшает исходы при органосохраняющем оперативном лечении.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, Бусерелин-лонг, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, миома матки.

Если еще 20–30 лет назад миома матки диагностировалась преимущественно у пациенток позднего репродуктивного возраста и в пременопаузальном периоде, то в настоящее время она нередко выявляется у пациенток моложе 30 лет [2]. С развитием общества и медицинской науки отношение пациенток к наличию данного заболевания резко изменилось. Так, значительное число женщин с миомой матки планируют беременность в будущем. Но и те, кто не собирается иметь детей, стремятся обойтись без радикального оперативного лечения (даже при наличии показаний), считая, что удаление матки отрицательно повлияет как на качество жизни, так и на репродуктивное и соматическое здоровье.

В соответствии с юридическими основами медицинской деятельности, врач при планировании операции и ее объема обязан заручиться письменным информированным согласием пациентки на данное вмешательство, а в последние годы, как видно из сказанного выше, возрастает интерес к консервативному лечению миомы матки либо органосохраняющей операции.

Во многих исследованиях доказана эффективность применения различных агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) в лечении отдельных вариантов миомы матки [1, 3–6, 9]. Однако многие аспекты использования данной группы препаратов изучены недостаточно, что ограничивает их применение в клинической практике.

С целью определения возможности применения отечественного препарата Бусерелин-лонг в лечении миомы матки и оценки его эффективности нами проведено исследование с участием 47 пациенток с симптомной миомой матки в пременопаузальном периоде, отказавшихся от оперативного лечения (или имевших противопоказания для операции), леченных препаратом Бусерелин-лонг (1-я группа) и 54 пациенток репродуктивного возраста, которым проводили оперативное органосохраняющее лечение с использованием а-ГнРГ (2-я группа). Группу сравнения (3-я группа) составили 39 пациенток, которым оперативное органосохраняющее лечение выполнено без применения а-ГнРГ.

Основанием для настоящего исследования явились данные о механизме действия а-ГнРГ на организм, включающем 2 фазы: 1-я – кратковременная (7–14 сут): непрерывное воздействие а-ГнРГ на рецепторный аппарат гипофиза приводит к связыванию большей части рецепторов и к пиковому выбросу гонадотропинов (фаза стимуляции синтеза гонадотропинов). При дальнейшей стимуляции а-ГнРГ происходит исчезновение ГнРГ-рецепторов, которые не успевают ресинтезироваться, что приводит к обратимой десенситизации гипофиза и подавлению выработки половых стероидов, особенно лютеинизирующего гормона – ЛГ (2-я фаза действия а-ГнРГ – фаза блокады синтеза гонадотропинов).

Кроме того, доказано, что а-ГнРГ активизируют клеточный апоптоз (блокируют выработку ингибиторов апоптоза), угнетают пролиферацию клеток в эпителиальных и стромальных клетках органов-мишеней, способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса, снижают локальную активность ароматазы и синтез эстрогенов, снижают концентрацию факторов роста – TGF β , EGF, IGF1, IGF2, VEGF, PDGF [7, 8, 10, 12–14].

Бусерелин-лонг в 1-й группе применяли в течение 4 (у 16 пациенток) и 6 мес (у 31 пациентки) с интервалом между инъекциями 28–30 дней. Во 2-й группе пациентки получали 2–3 инъекции препарата Бусерелин-лонг до операции и 1–3 инъекции после нее с интервалом 28–30 дней. После 4-й инъекции при выраженных климактерических симптомах лечение дополняли Фемостоном 1/5 – 1 раз в сутки в непрерывном режиме в течение 2–4 мес.

Эффективность лечения оценивали по результатам клинического, лабораторного (общий анализ крови, исследование гемостаза в объеме гемостазиограммы), ультразвукового – УЗ (с интервалом 30 дней), гистологического методов (исследование эндометрия до и после лечения, а также удаленных миоматозных узлов).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v. 6.0 с использованием критерия Стьюдента (t). За статистически достоверные принимали различия при $p < 0,05$.

В 1-й группе, где для лечения миомы матки использовали Бусерелин-лонг, были женщины в возрасте от 47 до 54 лет (средний возраст – $50,7 \pm 2,3$ года). У всех пациенток имелись множественные миоматозные узлы, размер опухоли – от 9 до 14 нед беременности. Длительность заболевания варьировала от 5 до 12 лет. У 19,1% пациенток миома матки сочеталась с аденомиозом I–III степени, у 14,9% – с гиперплазией эндометрия без признаков атипии. У 82,9% пациенток заболевание протекало с выраженным тазовым болевым синдромом, у 17,0% присутствовали дизурические явления, у 85,1% пациенток заболевание осложнялось менометроррагией. Хроническая анемия средней и легкой степени (концентрация гемоглобина – $84–108$ г/л) была выявлена у 80,9% пациенток, соматическая патология – у 87,2% (артериальная гипертензия – у 40,4%, сахарный диабет – у 8,5%, ожирение II–IV степени – у 34,0%, варикозная болезнь вен и лимфостаз нижних конечностей – у 38,3%, другие заболевания – у 36,2%). Показаниями для оперативного лечения являлись: размеры опухоли (36,2%), менометроррагия, приводящая к анемизации пациентки (59,6%), болевой синдром, дизурические явления (29,8%). Причины отказа от оперативного лечения: соматическая патология (21,3%), боязнь операции и послеоперационных осложнений (46,8%), отрицательное отношение пациентки

к оперативному лечению как методу, ведущему к снижению качества жизни и отрицательно влияющему на сексуальную функцию (31,9%). У 55,3% пациенток прекращение менструаций произошло через 2 мес лечения, в остальных случаях — после 3-го введения препарата. Достоверное уменьшение объема матки зарегистрировано в 21,3% случаев после 2 инъекций, в остальных — после 3-й инъекции Бусерелина-лонг. Через 4 мес после начала лечения толщина эндометрия во всех случаях не превышала 3 мм (средняя величина $2,2 \pm 0,4$ мм). Объем матки уменьшился на $32,8 \pm 4,9\%$. Отмечена различная степень уменьшения размеров миоматозных узлов: от 10 до 50%, что может быть обусловлено гетерогенностью узлов и, как следствие, различной чувствительностью к препарату [7, 8]. Концентрация гемоглобина восстановилась (≥ 110 г/л) через 2–3 мес после начала лечения у всех пациенток с анемией (у 38,3% — без приема препаратов железа); болевой синдром регрессировал во всех случаях через 2 мес, а полное купирование болей наблюдалось только через 3 мес после начала терапии у 87,2% пациенток. В 12,8% случаев после завершения лечения сохранялся слабовыраженный тазовый болевой синдром; при дальнейшем обследовании у данных пациенток диагностированы другие (соматические) заболевания, протекающие с тазовыми болями.

Прогрессирующее уменьшение дизурических явлений все женщины с данным нарушением (17,0%) отметили через 1 мес после начала лечения, однако через 4–6 мес у 12,7% произошло их некоторое нарастание, одной из причин которого могло быть снижение концентрации эстрогенов во время лечения а-ГнРГ.

Явления климактерического синдрома появлялись через 30–60 дней после начала лечения: у 42,6% пациенток они были слабо выражены и не требовали медикаментозной коррекции, у 44,7% клинический эффект был достигнут назначением гомеопатических препаратов и только у 12,8% вследствие недостаточного эффекта от негормональных препаратов с 5-го месяца лечения потребовалось назначение Фемостона 1/5 в непрерывном режиме в течение 2–4 мес.

При исследовании эндометрия после завершения лечения (аспират из полости матки) не выявлено признаков атипии и гиперплазии, во всех случаях наблюдались атрофические изменения. При наблюдении в течение 1 года после завершения лечения восстановление менструальной функции отмечено у 4 (25,0%) из 16 пациенток в возрасте до 51 года, получивших 4 инъекции препарата. У пациенток старше 51 года после 4 мес лечения, а также при назначении 6 инъекций препарата Бусерелин-лонг независимо от возраста в течение 1 года наблюдения восстановления менструальной функции, роста фолликулов в яичниках и увеличения толщины эндометрия > 3 мм при УЗИ не было.

Во 2-й группе (органосохраняющее оперативное лечение в объеме миомэктомии) пациентки получали инъекции препарата Бусерелин-лонг до операции (2–3) и после нее (1–3); во всех случаях курс терапии составлял не менее 4 инъекций. Средний возраст пациенток был $35,7 \pm 3,6$ года. Размеры опухоли варьировали от 9 до 16 нед беременности, количество миоматозных узлов — от 1 до 9. Максимальный размер доминантного узла составлял 10 см. Локализация узлов — субсерозно-интерстициальная, интерстициальная с центрипитальным ростом. В 25,9% случаев операция выполнена со вскрытием полости матки.

У пациенток исследуемой группы интраоперационная кровопотеря составила $281,4 \pm 25,8$ мл; это значительно

меньше, чем в контрольной группе ($389,7 \pm 32,3$ мл), где операция проводилась без предварительной подготовки а-ГнРГ ($p \leq 0,05$). Дополнительные мероприятия по уменьшению интраоперационной кровопотери (наложение турникета, лигирование маточных сосудов) потребовалось 14,8% пациенток 2-й группы; в контрольной группе они применялись в 4,9 раза чаще (71,8%). Концентрация гемоглобина в послеоперационном периоде понизилась у 20,4% пациенток после предоперационной подготовки препаратом Бусерелин-лонг (в контрольной группе — у 61,5%).

Субфебрильная температура в послеоперационном периоде ($37,0$ – $37,8^\circ\text{C}$) наблюдалась у 85,2% пациенток 2-й группы в течение $2,1 \pm 0,3$ сут (в контроле — у 100% пациенток в течение $4,8 \pm 1,2$ сут; $p \leq 0,05$); болевой синдром после операции, требовавший применения анальгетиков, сохранялся соответственно $3,2 \pm 0,2$ и $4,7 \pm 0,4$ сут.

Достоверных изменений в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции на фоне стандартной профилактики тромбозомболических осложнений в сравниваемых группах не выявлено ($p \geq 0,5$). При УЗИ-контроле в послеоперационном периоде размеры перифокальных зон гиперэхогенности в месте удаления узлов во 2-й группе были достоверно меньше, чем в контрольной ($p \leq 0,05$), а нормализация УЗ-структуры рубца после предоперационной подготовки а-ГнРГ происходила через $33,6 \pm 7,5$ дня (в контроле — через $49,8 \pm 5,3$ дня; $p \leq 0,05$).

Не выявлено значимых различий в гистологической структуре узлов: в контрольной группе у 92,3% пациенток при 1-й менструации после операции отмечались выраженная дисменорея, у 46,2% — гиперменорея; во 2-й группе 1-я менструация после операции наступала через 42–53 дня после последней инъекции препарата Бусерелин-лонг, причем во всех случаях — необильная, у 72,2% женщин она была безболезненной и у 27,8% отмечались незначительные боли.

Улучшение качества жизни (нормализация менструальной, сексуальной функций, отсутствие дисменорей) отметили 100% пациенток 2-й и только 71,8% — контрольной группы. Беременность после консервативной миомэктомии наступила у 18 пациенток 2-й группы через 14–20 мес после операции (81,8% от числа планировавших ее), в контрольной группе — у 5 пациенток (31,3% от планировавших ее), т.е. в 2,6 раза реже.

У 37,5% пациенток контрольной группы диагностирован спаечный процесс в области малого таза (гидросальпинкс, непроходимость труб по данным УЗИ и гистеросальпингографии). Отсутствие в основной группе спаечного процесса можно объяснить эффектом а-ГнРГ, приводящим к уменьшению на 25% образования тромбина, фибрина, ингибитора активатора плазминогена, на 35% — продуктов деградации фибриногена, а также снижения активности НК-клеток [7, 8, 11, 14].

Беременность у всех пациенток 2-й группы завершилась рождением ребенка на 35–39-й неделе гестации; в контрольной группе был 1 случай самопроизвольного прерывания беременности на сроке 11 нед. Несостоятельности рубца на матке после миомэктомии во 2-й группе не выявлено ни разу, в то время как в контрольной группе у 2 из 4 обследованных после миомэктомии отмечено уменьшение толщины рубца на матке после 30 нед гестации. В контрольной группе во всех случаях родоразрешение осуществлено оперативным путем, в основной группе 4 (22,2%) пациентки родоразрешены *per vias naturalis*.

Две пациентки с миомой матки и гиперплазией эндометрия, осложненной меноррагией, не включенные в указанные выше группы, нарушили рекомендации по введению препарата и сделали 1-ю инъекцию соответственно на 10-й и 14-й дни цикла. Через 6–7 дней у этих женщин началось обильное кровотечение, что потребовало экстренного оперативного вмешательства.

Проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности препарата Бусерелин-лонг в лечении миомы матки в пременопаузальном периоде, о чем свидетельствуют уменьшение менструальной кровопотери и объема миомы, нормализация гистологической структуры эндометрия. У 91,5% пациенток отмечен переход искусственной менопаузы в естественную. Пациенткам моложе 50 лет целесообразно рекомендовать 6 инъекций а-ГнРГ с последующим ежемесячным УЗ-контролем, так как при меньшей дозировке препарата у части женщин возможны восстановление менструальной функции и рецидив заболевания.

При использовании препарата Бусерелин-лонг до операции и в послеоперационном периоде подтверждены уменьшение интраоперационной кровопотери, более быстрое восстановление структуры миометрия, достоверное уменьшение частоты послеоперационных осложнений, улучшение качества жизни пациенток, а также репродуктивного потенциала, состоятельность рубца на матке при беременности.

Таким образом, Бусерелин-лонг является эффективным препаратом для консервативного и органосохраняющего оперативного лечения миомы матки.

Литература

1. Баканова А.Р., Губайдуллин А.Р. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов в хирургическом лечении субмукозно-интерстициальных миом матки // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2009; 11 (10): 422–3.
2. Буянова С.Н. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013; 13 (2): 95–100.
3. Жуйко А.А., Компаниец О.Г. Лейомиома матки: фармакоэкономическая эффективность лекарственных препаратов, уменьшающих размер миоматозных узлов // Кубанский научн. мед. вест. – 2010; 2: 33–6.
4. Лицова А.О., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Клинико-морфологическая характеристика быстрорастущей миомы матки при лечении пациенток агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов // *Medicus*. – 2015; 3 (3): 19–22.
5. Самойлова Т.Е., Кулумбегова Л.Т., Сметник В.П. Эффективность аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (агонистов и антагонистов) при лечении лейомиомы матки // *Вестн. РУДН (Сер. Медицина)*. – 2005; 4: 216–27.
6. Смирнова Т.А., Мальцевич О.В. Расширение возможностей консервативного лечения миомы матки // *Мед. журн.* – 2014; 2 (48): 108–11.
7. Тихомиров А.Л. Агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов в лечении миомы матки // *Рус. мед. журн.* – 2010; 18 (4): 188–91.
8. Тихомиров А.Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки // *Эффективная фармакотер.* – 2015; 5: 56–60.
9. Чурилов А.В., Мелехина Л.М., Деев Э.А. Клинический опыт применения препарата люкрин-депо для лечения больных с лейомиомой матки // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2011; 12 (2): 207–9.
10. Bifulco G., Miele C., Pellicano M. Molecular mechanism, involved in GnRH analogue related apoptosis for uterine leiomyomas // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004; 10 (1): 43–8.
11. Chegini N., Corvberg L., Gonadotropin-releasing hormones analogue therapy alter signal transduction pathways involving mitogen activated protein and focal adhesion kinases in leiomyomas // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003; 10 (1): 21–6.
12. Chegini N., Lui X., Ding L. et al. The expression of smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormones analogue therapy // *Mol. Cel. Endocrinol.* – 2003; 209 (1–2): 9–16.
13. De Lieto A., De Falco M., Pollio F. Clinical response, vascular change and angiogenesis in gonadotropin releasing analogue treated women with uterine myomas // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005; 12 (2): 123–8.
14. Shindler A. Gonadotropin-releasing agonists for preventing of postoperative adhesions: an overview // *Gynecol. Endocrinol.* – 2004; 7 (5): 1951–5.

GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS IN UTERINE MYOMA

Professor **A. Khardikov**¹, MD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; **A. Klimkin**²; **S. Petrov**², Candidate of Medical Sciences

¹Kursk State Medical University

²OOO Avicenna Medical Center, Kursk

The gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin Long has been shown to be effective in the medical treatment of uterine myoma and to improve outcomes of organ-sparing surgery.

Key words: Buserelin Long, gonadotropin-releasing hormone agonists, uterine myoma.