

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ МИОМЫ МАТКИ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Н.Т. КАРИМОВА, З.М. МАХМУДОВА

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ БЕМОРЛАРДА БАЧАДОН МИОМАСИНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИДА ЕЧИЛМАГАН САВОЛЛАР

Н.Т. КАРИМОВА, З.М. МАХМУДОВА

Тошкент Медицина Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

VEXED AND UNSOLVED QUESTIONS OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HYSTEROMYOMA FOR PATIENTS OF REPRODUCTIVE PERIOD

N.T. KARIMOVA, Z.M. MAHMUDOVA

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Бачадон миомаси 20-30 ёшли аёлларда нисбатан кам кузатилади; лекин 35-40 ёшдан кейин касалланиш хавфи ошади. Кўпинча бачадон миомаси бор аёлларда тугиш вазифасини саклаб қолиш муаммоси репродуктив ёшнинг охирларида юзага келади. Репродуктив даврда бачадон миомасини даволашнинг энг мақбул усули консерватив миомэктомия ҳисобланади. Ушбу мақолада консерватив миомэктомианинг кўринишлари ва бажариш усуллари тавсифланади ҳамда ёрдамчи медикаментоз даво усуллари курсатилади.

Миома матки продолжает привлекать пристальное внимание практикующих гинекологов, научных исследователей, специалистов молекулярной биологии, генетиков, клинических патологов. Постоянный интерес к данной проблеме обусловлен высокой значимостью миомы матки среди причин бесплодия, маточных кровотечений, сопровождающихся выраженной анемией. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место после воспалительных процессов и ее частота составляет от 20 до 50% [1, 6, 10].

Миома матки относительно редко встречается у женщин 20–30 лет, однако риск заболевания существенно возрастает после 35–40 лет. Несмотря на то, что первые клинические проявления заболевания значительно чаще возникают в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе, можно полагать, что развитие опухоли происходит раньше, задолго до ее выявления. В настоящее время, по разным оценкам, миома матки может ассоциироваться с бесплодием в 5–10%, и быть единственной причиной бесплодия – от 1 до 3% [9].

Современные направления репродуктивной медицины и демографические тенденции общества таковы, что необходимость в сохранении детородной функции все чаще возникает у женщин позднего репродуктивного возраста, когда риск заболевания значительно возрастает. Ряд авторов отмечает настойчивое желание современных женщин, даже находящихся в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе, выполнить им органосберегающую операцию – консервативную миомэктомию [2, 8].

В настоящее время установлено, что радикальное лечение миомы матки (гистерэктомия) у каждой третьей женщины может сопровождаться возникновением постгистерэктомического синдрома, в основе

которого лежит значительное снижение яичникового кровотока. Это обусловлено анатомическими особенностями, которые отмечаются у 30–35% женщин, а именно: основное кровоснабжение яичника осуществляется через яичниковую ветвь маточной артерии, которая пересекается и лигируется при удалении матки. Вследствие этого отмечается резкое уменьшение продукции стероидных гормонов [6, 9, 10]. При этом возникает разнообразный спектр патологических изменений психоэмоционального, вегетативно-сосудистого и метаболического характера, наиболее серьезными проявлениями которого являются возрастание сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз. Возникшие осложнения приводят к значительному снижению качества здоровья пациенток.

В настоящее время оперативная лапароскопия является ведущим методом абдоминального хирургического вмешательства в гинекологии. В целом лапароскопия является методом выбора хирургического лечения больных миомой матки репродуктивного периода, обеспечивающая как эффективность терапии, так и благоприятное течение послеоперационного периода с минимальным риском развития осложнений, нарушающих детородную функцию. Вместе с тем, лапароскопическую миомэктомию при множественной миоме, больших размерах опухоли, преимущественно межмышечной локализации относят к операциям высокой сложности, часто сопровождающиеся осложнениями. Более того, риск разрыва матки в родах по рубцу после лапароскопической миомэктомии достигает 1%. Это происходит вследствие формирования неполноценного рубца на матке из-за: 1) использования высоких энергий, вызывающих ожог миометрия, что препятствует нормальной репарации тканей; 2) сложности наложения двухрядного шва, необходимого для полноценного восстановления матки после удаления межмышечных опухолей. Наш опыт убеждает, что существующие эндоскопические технологии не способны обеспечить анатомическое сопоставление краев раны на матке. Поэтому мы считаем, что лапароскопическая миомэктомия оправдана при наличии узлов на ножке или неглубоком широком основании, когда необходимость применения высоких энергий сведено к минимуму. В остальных случаях методом выбора доступа должна быть лапаротомия.

Методом, объединяющим лапароскопию и чревосечение, является мини-лапаротомия. В современной гинекологии этот метод успешно применяется для хирургического лечения миомы матки. Преимуществами мини-лапаротомии являются эстетичность разреза, возможность бережного извлечения образований матки, отсутствие необходимости в использовании дорогостоящей эндоскопической аппаратуры. «Открытая» лапароскопия способствует анатомичному сопоставлению раневых поверхностей на матке после удаления межмышечных и подбрюшинных опухолей с широким и глубоким основанием и более благоприятному заживлению, формированию полноценного рубца. К недостаткам метода следует отнести отсутствие широкого обзора брюшной полости, технические трудности при наличии выраженного спаечного процесса в области малого таза [8, 10].

В настоящее время гистерорезектоскопия представляет наиболее прогрессивный метод современной оперативной гинекологии, обеспечивающий адекватное выполнение консервативной миомэктомии. Проведенные нами ранее исследования свидетельствуют, что при соблюдении противопоказаний и условий для гистерорезектоскопии, ее эффективность составляет 98% [10].

В настоящее время господствующим является положение, в соответствии с которым миома матки является гормональнозависимой опухолью [1, 6]. Поэтому принято считать, что использование препаратов с антиэстрогенным действием на клетки, содержащие рецепторы эстрадиола, способно в той или иной степени тормозить рост опухоли.

Длительный период для лечения миомы матки использовались комбинированные эстроген-гестагенные препараты, основным механизмом лечебного действия которых являлось подавление синтеза гонадотропин-рилизинг-фактора (ГТРФ) и, соответственно, секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Затем в клинической практике начали широко применять прогестагены, производные норстероидного ряда (норэтистерон, норэтистерон-ацетат, норэтинодрел). Эффективность действия прогестагенов также была обусловлена их антиэстрогенным эффектом, и относительным увеличением доли андрогенов. Данные литературы свидетельствуют, что у больных миомой матки было отмечено торможение роста опухоли в 41% наблюдений, уменьшение ее размеров – в 46% [1].

Наиболее эффективными гормональными препаратами для лечения миомы матки оказались аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ). Основным механизмом тормозящего влияния агонистов ГнРГ на рост миомы обусловлен гипострогенией. Данные препараты также индуцируют процессы апоптоза в клетках миомы матки за счет активизации Fas/FasL пути. При терапии агонистами гонадолиберина значительно снижается экспрессия в ткани миомы всех основных факторов роста и их рецепторов: трансформирующего, эпидермального, инсулиноподобного, фактора роста фибробластов.

Многочисленные мультицентровые исследования применения агонистов ГнРГ для лечения миомы

матки показали, что через 6 мес после введения препарата объем матки и опухоли уменьшается обычно в среднем на 50%. Но, также доказано, что у женщин репродуктивного возраста через 3–12 месяцев после окончания курса этой терапии увеличение размеров миомы матки возобновляется. Поэтому в последние годы разрабатываются два направления в использовании агонистов ГнРГ для лечения больных миомой матки: первое – применение ГнРГ в качестве адъювантной терапии перед хирургическим вмешательством, второе – как самостоятельное лечение, позволяющее в ряде случаев избежать оперативного вмешательства (в основном, у женщин перименопаузального возраста).

К настоящему времени накоплены определенные данные о важной роли прогестерона в генезе миомы матки. Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное за счет экспрессии различных факторов роста [6, 10]. При отсутствии зачатия концентрация прогестерона в крови женщины падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого совершается элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размерах от цикла к циклу.

Проведенные исследования показали резкое увеличение митотической активности в клеточных элементах ткани опухоли у пациенток, получивших перед хирургическим вмешательством препараты прогестеронового ряда. Это дало развитие идеи использовать антипрогестиновые соединения для подавления роста миомы матки. Сегодня для этих целей с успехом используется антипрогестин – мифепристон. Благодаря своим тканеселективным свойствам (избирательное действие на рецепторы к прогестерону в тканях-мишенях), мифепристон применяется в качестве адъювантной терапии больных миомой матки.

Наиболее часто мифепристон в качестве адъювантного воздействия на миому матки используется в дозе 5–10 мг/сут в течение 3 месяцев. При этом объем опухоли уменьшался на 39–48%, а матки – на 27–30% [3,5]. Восстановление менструального цикла происходит уже в течение первого месяца после отмены препарата, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия мифепристона на специфические функции репродуктивной системы женщины [2,7].

Азоприснил – селективный модулятор рецепторов прогестерона, представляет собой новый класс лиганд прогестероновых рецепторов. Данные препараты оказывают клинически значимые тканеселективные прогестероновые агонистические, антагонистические или смешанные агонист/антагонистические эффекты на различные прогестерон чувствительные ткани *in vivo*. Азоприснил (J867) – первый селективный модулятор рецепторов прогестерона, достигший стадии клинической разработки для лечения симптомной миомы матки и эндометриоза. Азоприснил относится к классу 11b-замещенных эстратриенов, которые обладают частичным прогестероновым агонист/антагонистиче-

ским эффектом с высокой рецепторной прогестероновой специфичностью для животных и человека. Азоприснил не имеет антиглюкокортикоидной активности в организме человека в терапевтических дозах. Он обладает антипролиферативным воздействием на эндометрий и легкие у приматов. У женщин с миомой матки, азоприснил подавляет длительность и интенсивность маточных кровотечений в дозозависимой форме и снижает объем опухоли в отсутствие эстрогенного влияния. У пациентов с эндометриозом, азоприснил был эффективным в уменьшении дисменореи [3,4,6].

В настоящее время установлены определенные механизмы, которые объясняют сокращение объема лейомиомы. Таковыми являются: прямые антипролиферативные и проапоптотические эффекты на клетки лейомиомы, торможение факторов роста, модуляция экстрацеллюлярного матричного синтеза, редукция маточного кровотока. Азоприснил ингибирует экспрессию эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-I, трансформирующего фактора роста b3 и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияние на их экспрессию в клетках миометрия. Кроме того, этой же цели может способствовать редукция кровотока в матке после лечения данным препаратом [8,9].

Оба препарата (азоприснил и улипристал) оказывают антипролиферативный, проапоптотический, и антифиброзные эффекты на культуру клеток лейомиомы *in vitro* в отсутствие подобных эффектов на клетки нормального миометрия. Как показали проведенные исследования, азоприснил и/или улипристал скорректировали отношение изоформ рецептора прогестерона (PR-A и PR-B) в культивируемых клетках лейомиомы; привели к уменьшению жизнеспособности клеток; подавлению экспрессии факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторы в этих клетках; и индуцировали апоптоз посредством активации митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикулума. Кроме того, эти препараты подавляли синтез коллагена, модулируя ферменты экстрацеллюлярного матрикса в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияние на подобные процессы в культивируемых клетках нормального миометрия. Полученные данные являются обоснованием возможности клинического применения данных препаратов для консервативного лечения лейомиомы [1,5,9].

Прогестаген дроспиренон – производное 17α-спиронолактона, спектр эффектов которого – прогестагенный, антимицералокортикоидный и антиандрогенный, свойственен натуральному прогестерону. Антимицералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона (диуретика с антимицералокортикоидной активностью). Результатами этого свойства препарата являются уменьшение массы тела и снижение систолического и диастолического артериального давления. Вызываемая дроспиреноном потеря натрия в организме не приводит к клинически значимому повышению концентрации калия, что позволяет применять его даже у женщин с нарушением функции почек. Как прогестаген

дроспиренон обладает высоким сродством к прогестероновым и минералокортикоидным рецепторам и имеет низкое сродство к андрогеновым рецепторам. Однако в отличие от прогестерона дроспиренон не связывается с глюкокортикоидными и эстрогеновыми рецепторами. Исследования показали, что и прогестерон, и дроспиренон являются полными антагонистами прогестероновых рецепторов, сильными антагонистами минералокортикоидных рецепторов и антагонистами андрогенных рецепторов [3]. В настоящее время в отечественной литературе начали появляться сообщения об эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов, содержащих прогестаген последнего поколения дроспиренон [4]. Через 3 месяца после приема дроспиренонсодержащих препаратов было установлено уменьшение параметров матки (длины, передне-заднего размера, объема оперированного органа). Также были благоприятными метаболические эффекты данного препарата: уменьшение массы тела, снижение частоты масталгии.

Таким образом, следует считать перспективным проведение дальнейших исследований по применению патогенетически обоснованной гормональной терапии у больных после миомэктомии с целью поиска эффективных путей профилактики рецидивов миомы матки.

Литература:

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. Медпресс, 2004.
2. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудаева И.П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10 (6): 13–21.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: Гэотар-медиа, 2009.
4. Пекарев О.Г. Дроспиренонсодержащие препараты после миомэктомии. Контрацепция и здоровье: звенья одной цепи. 2012; 13–14.
5. Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: 2006.
6. Сидорова И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. МИА. 2003.
7. Стрижаков А.Н. Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2 (3): 5–9.
8. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011, 10 (1): 75–78.
9. Bendifallah S., Brun J.L., Fernandez H.J. Myomectomy for infertile women: the role of surgery. Gynecol Obstet Biol Reprod. 2011; 40 (8): 885–901.
10. Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause. Gynecol Endocrinol. 2011; 27 Suppl 1: 1120–5.