

УДК.618.14–002–08:615.849



В.М. Сердюк, Ю.О. Чеханов

## Клінічна значущість аналогових рилізінг-гормонів у консервативній терапії лейоміоми матки

Дорожня клінічна лікарня на ст. Дніпропетровськ  
Придніпровської залізниці**Ключові слова:** лейоміома матки, трипторелін, тиболон, лапароскопічна міомектомія.

Лейоміому матки вважають моноклональною пухлиною, кожен новий вузол якої формується з окремої дефектної клітини. Неопластична трансформація міометрію в лейоміому включає генетичний механізм соматичної мутації нормального міометрію та комплекс реакцій між статевими стероїдами та місцевими факторами росту.

Гомеостатичний контроль росту пухлини є результатом динамічного балансу між клітинною проліферацією та смертю. Таким чином, ріст пухлини може бути спричинений або занадто швидкою проліферацією, або гальмуванням природної загибелі клітин. Важливими факторами, що призводять до збільшення розміру пухлини, є неоангіогенез, гіпертрофія клітин та зростання кількості екстрацелюлярного матриксу.

Вибір адекватної медикаментозної терапії залежить від розуміння чинників розвитку та стимуляції росту пухлини.

Ефект аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) ґрунтується на короткочасній початковій стимуляції, а потім на десенситизації і повній блокаді синтезу гонадотропінів за рахунок зв'язування з рецепторами гонадліберину на гонадотрофах аденогіпофіза з подальшим значним зниженням їхньої кількості. Крім того, аГнРГ знижують експресію факторів росту — ЕФР та ІПФР-1, підвищують активність апоптозу в гладеньких м'язових клітинах [6].

Аменорея, спричинена аГнРГ, приводить до поліпшення гематологічних показників та укріплення стінок судин мікроциркуляторного русла, що має велике значення у хворих з менометрорагією та супутньою анемією.

### Матеріали та методи

У Дорожній клінічній лікарні на ст. Дніпропетровськ за період 2005–2006 рр. на спостереженні з приводу лейоміоми тіла матки перебували 43 жінки з інтрамуральним та інтрамурально-субсерозним розташуванням вузлів. Цим пацієнткам було запропоновано лікування аГнРГ — триптореліном

(внутрішньом'язова депо-форма) у дозі 3,75 мг з частотою введення 1 раз на 28 днів на 2–4-й день менструального циклу. Тривалість застосування препарату визначали індивідуально, вона не перевищувала 6 міс.

### Результати та їхнє обговорення

Вік хворих становив від 31 до 45 років у середньому —  $(37,1 \pm 1,4)$  року.

Поодинокі вузли було діагностовано у 31 (72,1%) хворой, множинні — у 12 (27,9%). Розміри вузлів варіювали від 10 до 80 мм.

У 29 (67,4%) випадках спостерігали інтрамурально-субсерозну локалізацію пухлини, в 14 (32,6%) — інтрамуральну.

Ультразвукове дослідження проводили за допомогою апарата «Esaote Picus» трансабдомінальним та трансвагінальним датчиками перед призначенням препарату, після першої ін'єкції, кожні 4 тиж протягом усього терміну лікування, а також через 3 та 6 міс після терапії.

На безпліддя страждали 12 (27,9%) хворих, помірно виражений больовий синдром мали 10 (23,2%). У 21 (48,8%) пацієнтки лейоміома була безсимптомною.

Пацієнтки були розподілені на дві групи залежно від подальшого ведення. У 31 пацієнтки трипторелін застосовували як ізолюваний метод лікування. Після першої ін'єкції регрес пухлини до 10 % зафіксовано у 3 (9,7%) хворих. Контрольне ультразвукове обстеження (УЗО) через 8 тиж показало зменшення розмірів вузлів у 14 (45,2%) пацієнток від 10 до 25%.

Найбільший ефект спостерігали через 12 тиж — зменшення пухлини на 15–40% від первинного об'єму відзначали у 19 (61,3%) жінок.

У подальшому істотних змін у розмірі матки та вузлів не спостерігали, ці показники залишалися стабільними у 19 хворих протягом 4, 5 та 6 міс лікування.

У 12 жінок на 6-му місяці лікування відмінностей у розмірах лейоміоми не зафіксовано.

Через 3 місяці після терапії на контрольному УЗО спостерігали відновлення росту вузлів у 18 з 19 пацієток які відреагували позитивно на терапію, з них у 4 пухлини збільшилися до розмірів до лікування.

Через 6 міс об'єми матки та вузлів у 14 пацієток були приблизно такими, як до призначення аГнРГ, у 4 – ріст набув прогресивного характеру – розміри пухлини збільшилися на 10–15% порівняно з розмірами до терапії.

Лише в однієї жінки відбулося зменшення розмірів вузлів і матки на 30%, через 3 та 6 міс після припинення лікування їхнє збільшення не було зафіксовано.

12 пацієток під час четвертого обстеження (4 ін'єкції триптореліну) скаржилися на відчуття зуду у піхві, біль під час статевого акту, епізоди надмірного потовиділення; міалгію, зниження працездатності та підвищену втомлюваність. Для корекції патологічного стану було призначено тиболон у дозі 2,5 мг на добу впродовж 3 міс. У 9 хворих відбулася нормалізація фізіологічного та психічного самопочуття. З пацієткам було рекомендовано припинити терапію через вираженість і прогресування симптоматики.

30 пацієткам через 7–12 місяців після медикаментозної терапії було виконано лапароскопічні органозберігаючі операції з приводу прогресування симптоматики: больовий та геморагічний синдроми, виражений гіпоестрогенний ефект, а також швидкий ріст пухлини.

У другій групі (12 хворих, що страждали на безпліддя) трипторелін застосовували як перший етап перед оперативним лікуванням, якщо розміри міоми перевищували 5 см. Пацієткам було зроблено 3 ін'єкції депо-форми триптореліну і протягом 1 міс після лікування виконано лапароскопічну консервативну міомектомію. У 7 (58,3%) жінок зменшилися розміри вузлів до операції на 20–40% за даними УЗО. Регрес пухлини не відзначено у 5 (41,7%) хворих.

Поява лейоматозних вузлів у матці здебільшого пов'язана з гіпоксичним синдромом клітин міометрію та судин матки, а також з виключенням характерного для даного віку апоптозу лейоміоцитів. Порушення судинного кровообігу, обміну речовин у міжклітинному і міжсудинному просторі призводять до виключення генетичного запуску апоптозу. Причинами цього можуть бути рецепторні аферентні стреси, які впливають на функції клітин мозгу, що регулюють нейроендокринний статус. Зміни в клітинах крові порушують доставку кисню до всіх паренхіматозних органів і зменшують дезінтоксика-

ційні, синтетичні та вивідні функції останніх. Таким чином, створюється зачароване коло запуску проліферації клітин міометрію в автономному режимі [2, 3].

Вивчаючи механізм дії аГнРГ, можна зробити висновок, що їхнє призначення хворим на лейоміому є патогенетично обґрунтованим, це дає змогу виключити всі патологічні аферентні імпульси до нервової клітини і діждатися нормального самозапуску генетично запланованих реакцій у центральній та периферійній системах [4]. Проте наявність негативних ефектів, пов'язаних з гіпоестрогенним станом, та неможливість тривалого вживання препарату змушують нас застосовувати різні варіації з додаванням комбінованої гормональної та негормональної терапії [5]. Використання аГнРГ з тиболоном сприяє зменшенню низки побічних симптомів гіпоестрогенії без стимуляції росту пухлини, що дає змогу використовувати аГнРГ упродовж усього необхідного для досягнення ефекту терміну [9].

Проте лише тимчасовий (на період використання препаратів) регрес пухлини з відновленням росту після відміни аГнРГ істотно обмежує використання такої терапії і потребує подальшого поглибленого вивчення і перегляду показань і протипоказань [1].

Жваві дискусії точаться навколо питання щодо призначення аГнРГ перед оперативним втручанням, але результати численних рандомізованих досліджень свідчать про відсутність достовірної різниці в тривалості операції та зменшення крововтрати у пацієнтів з передопераційною терапією та без такої [7].

Слід ще раз наголосити, що консервативне лікування є методом вибору лише у жінок, які не підлягають оперативному лікуванню або категорично відмовляються від нього.

## Висновки

Адекватна медикаментозна терапія у хворих з лейоміомою залишається предметом дискусій упродовж багатьох років. Погляди на це питання змінювалися, враховуючи наявність неінвазивних хірургічних методик лапаро- та гістероскопічної міомектомії, емболізації маткових артерій, застосування сфокусованого ультразвуку під контролем магнітно-резонансної візуалізації.

Оскільки важливою складовою росту лейоміоми є не тільки зміна розміру та кількості клітин, а й неангіогенез та зростання кількості екстрацелюлярного матриксу, перспективним є розробка і пошук препаратів, які діють на компоненти екстрацелюлярного матриксу та неангіогенез.

## Література

1. Адамьян Л.В., Ткаченко Э.Р., Киселев С.И., Гайдарова А.Х. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки // Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 89–115.
2. Ланчинский В.И. Генетика и молекулярная биология миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 14–17.
3. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ, 2000.
4. Тихомиров А.Л. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных с миомой матки // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 80–83.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. и др. Принципы современного лечения больных миомой матки // Журн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2003. – № 1. – С. 27–30.
6. Kiesel L.A., Rody A., Greb R., Szilgyi A. Clinical use of GnRH analogues // Clinical Endocrinology. – 2002. – Vol. 56. – P. 677–687.
7. Lethaby A., Vollenhoeven B., Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids // Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001.
8. Raedah Al-Fadhli, Tulandi T. Treatment options for uterine myoma // International Congress Series. – 2004. – P. 197–201.
9. Tihomirov A.L., Lubnin D.V. A modern scheme for preserving treatment of uterine leiomyoma // Eur. J. Contraception and Reproductive Health Care. – 2004. – Vol. 9.

*В.Н. Сердюк, Ю.А. Чеханов*

### **Клиническая значимость аналоговых рилизинг-гормонов в консервативной терапии лейомиомы матки**

Терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) ограничивается сроком назначения от 3 до 6 месяцев. Возобновление роста лейомиоматозных узлов происходит в течение 12 недель после прекращения терапии. АГнРГ показаны как предоперационная терапия, направленная на уменьшение размеров узлов. Органосохраняющая эндоскопическая хирургия остается одним из наиболее эффективных методов лечения женщин с лейомиомой матки. Адекватная медикаментозная терапия лейомиомы без побочных гипоэстрогенных эффектов может быть альтернативой для многих пациентов.

*V.M. Serdyuk, Yu.O. Chekhanov*

### **Clinical significance of uterine leiomyoma conservative treatment with GnRH agonist**

GnRH agonist treatment should be restricted to a 3 to 6-month interval, following which regrowth of fibroids usually occurs within 12 weeks. GnRH agonists are indicated preoperatively to shrink fibroids. Uterus preserving endoscopic surgery is still remaining one the most effective method of treatment in women with leiomyoma. The adequate medical treatments for fibroids without hypoeostrogenic side effects may be an alternative option for many patients.