

Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией

В.В. Каминский^{1,2}, Е.В. Прокопович³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

³КУ «Новомосковская центральная городская больница», г. Новомосковск

Цель исследования: оценка эффективности применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии. **Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование и лечение 40 женщин 20–49 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, бесплодие, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия). Пациентки были разделены на две группы по 20 человек в каждой. В основной группе женщины получали бусерелина ацетат 3,75 мг в форме суспензии для парентерального применения, курс – 2–6 мес. В группе сравнения 20 женщин были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но бусерелина ацетат до операции им не назначали. Период наблюдения за женщинами составил 24 мес.

Результаты. После применения бусерелина ацетата было отмечено уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии с одновременным снижением интраоперационной кровопотери.

Заключение. Применение агонистов ГнРГ при лечении лейомиомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, агонисты ГнРГ, бусерелина ацетат, гиперпластические процессы эндометрия, фиброзно-кистозная мастопатия.

Миома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Так, частота миомы матки среди женщин старше 35 лет достигает 25–40%. Эндометриоз диагностируют у 17–50% женщин детородного возраста. Ситуация осложняется тем, что миома матки и эндометриоз в подавляющем большинстве случаев сочетаются с бесплодием, гиперпластическими процессами эндометрия и диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. Данное обстоятельство отчасти обусловлено общностью этиопатогенетических характеристик этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов. Однако классическими методами лечения миомы матки, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия являются хирургические вмешательства, что, однако, не решает всех проблем пациентки с сочетанной гинекологической патологией [1–6].

Появление в клинической практике агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) позволило сохранить репродуктивную функцию у данных больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии. Механизм действия агонистов ГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе, которые возникают у больных с миомой и эндометриозом. Помимо гипофиза, рецепторы к ГнРГ обнаружены в ряде тканей, в том числе в яичниках, эндометрии и раковых клетках злокачественных опухолей яичников и грудных желез. Воздействуя на систему гипофиз–яичники–эндометрий, агонисты ГнРГ вызывают состояние медикаментозной псевдоменопаузы, которая имеет временный и обратимый характер и сопровождается аменореей. Восстановление регулярных менструаций обычно происходит через 4–10 нед после отмены терапии. Угнетение стероидогенеза, вызываемое агонистами ГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы и, таким образом, способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриозных поражений примерно у 75–92% больных [1, 3, 6–8].

Механизм действия агонистов ГнРГ при миоме матки обусловлен не только прямым угнетающим действием на гладкомышечные клетки, но и сужением сосудов, а также ухудшением кровоснабжения и питания опухоли. Таким образом, при миоме матки агонисты ГнРГ назначают с целью:

- остановки кровотечения и коррекции анемии в предоперационный период,
- уменьшения кровопотери во время хирургического вмешательства,
- создания условий для применения эндоскопических методов и улучшения их результатов,
- уменьшения размеров опухоли,
- проведения консервативного лечения женщин детородного возраста и женщин с высоким хирургическим риском [1–3, 8–10].

Кроме того, на фоне лечения агонистами ГнРГ у больных с миомой матки в сочетании с диффузной железисто-фиброзной мастопатией исчезает масталгия и нагрубание грудных желез, уменьшается железистый компонент, подавляются пролиферативные процессы [5].

Однако по мере накопления клинического опыта появились многочисленные публикации о развитии побочных эффектов при длительном применении агонистов ГнРГ в связи с выраженной гипоестрогенемией, о частых рецидивах заболеваний после прекращения лечения, о нецелесообразности назначения препаратов в предоперационный период и т.д. [1, 2]. Все перечисленное подтверждает дискуссионный

Таблица 1

Клиническая эффективность терапии бусерелина ацетатом у больных с сочетанной гинекологической патологией, n (%)

Показатель	До лечения, n=20	После двух инъекций
Меноррагия	14 (70)	2 (10)***
Болевой синдром	8 (40)	1 (5)***
Напряжение и болезненность грудных желез	7 (35)	1 (5)***
Уровень гемоглобина, г/л	99,55±3,22	116,1±5,06*
М-эхо, мм	12,2±3,1	4,1±0,6**
Объем матки, см ³	269,05±32,9	172,4±31,2*
Объем доминантного узла, см ³	22,2±2,8	15,4±1,4*

Примечания: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 2

Сравнительная характеристика течения эндоскопических операций после 2-месячной предоперационной подготовки бусерелина ацетатом

Показатель	Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=20
Миомэктомия, n:	6	12
– продолжительность операции, мин	76,8±7,36*	161,6±34,8
– интраоперационная кровопотеря, мл	127,2±49,5***	290,5±4,5
Субтотальная гистерэктомия, n:	2	2
– продолжительность операции, мин	118,2±17,6*	188,3±25,1
– интраоперационная кровопотеря, мл	175,9±40,1*	710±220
Гистерорезектоскопия, n:	6	6
– продолжительность операции, мин	15,1±1,7	28,2±10,2
– интраоперационная кровопотеря, мл	100,0±1,7	110,0±8,5

Примечания: * – p<0,05; *** – p<0,001.

характер использования агонистов ГнРГ в терапии гормонозависимой гинекологической патологии.

Цель исследования: оценка эффективности применения агонистов ГнРГ при лечении лейомиомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование и лечение 40 женщин 20–49 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, бесплодие, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия), находившихся на обследовании и лечении в акушерско-гинекологическом отделении КУ «Новомосковская ЦГБ» в течение 2 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составляла от 1 года до 12 лет. По данным анамнестического анализа у обследованных пациенток наиболее часто фиксировали такие соматические заболевания, как хронический тонзиллит, ОРВИ, вегетососудистая дистония, заболевания пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы. Всем больным проводили комплексное общеклиническое, биохимическое, бактериологическое, гормональное, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗ-обследование, денситометрию, маммографию или ультразвуковое обследование грудных желез, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и канала шейки матки по показаниям. Учитывали противопоказания к назначению препарата. В исследование не были включены беременные и женщины в период лактации, а также лица с повышенной чувствительностью к аналогичным препаратам белкового происхождения.

Пациентки были разделены на две группы по 20 человек в каждой.

В основной группе женщины получали бусерелина ацетат 3,75 мг в форме суспензии для парентерального применения, обеспечивающей стойкий терапевтический эффект при однократном внутримышечном введении, один раз в 28 дней. Биодоступность бусерелина ацетата при внутримышечном введе-

нии составляет 75%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 3,75 мг. Через 2 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжали консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больным продолжили лечение препаратом бусерелина ацетатом в течение 2 мес.

В группе сравнения 20 женщин были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но бусерелина ацетат до операции им не назначали.

Группы подбирали по принципу «случай–контроль», и они были сопоставимы по возрасту, региону проживания, социальному положению, профессиональной принадлежности и длительности заболевания.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8 (StatSoft, США). В исследовании был принят уровень статистической значимости p<0,05. Для сравнения исследуемых групп использовали двусторонний критерий Стьюдента. Также использовались непараметрические критерии: точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина сочетанной гинекологической патологии у женщин основной группы характеризовалась:

- наличием меноррагии у 14 (70%) пациенток,
- болевым синдромом из-за сопутствующего эндометриоза и субмукозной локализации миоматозных узлов – у 8 (40%),
- напряжением и болезненностью грудных желез – у 7 (35%),
- бесплодием – у 6 (30%),
- вторичной железодефицитной анемией – у 10 (50%),
- простой железисто-фиброзной гиперплазией эндометрия без атипии, подтвержденной результатами гистологических исследований, – у 12 (60%) пациенток, включенных в исследование.

После двух инъекций бусерелина ацетата отмечали ста-

тистически достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными (табл. 1). Уровень гемоглобина после лечения повысился с $99,55 \pm 3,22$ до $116,1 \pm 5,06$ г/л, толщина эндометрия (М-эхо) уменьшилась с $12,2 \pm 3,1$ до $4,1 \pm 0,6$ мм. Объем матки также уменьшился с $269,05 \pm 32,9$ до $172,4 \pm 31,2$ см³, а объем доминантного миоматозного узла – с $22,2 \pm 2,8$ до $15,4 \pm 1,4$ см³. Наглядной иллюстрацией последнего показателя является изменение объема доминантного интерстициального узла у 1 больной (32 года), у которой после двух инъекций агониста ГнРГ объем узла уменьшился в 2 раза.

Кроме того, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии смешанного типа, которая была диагностирована до начала лечения у 7 больных.

Шести пациенткам основной группы продолжали вводить препарат бусерелина ацетат еще в течение 1–4 мес. Две пациентки в возрасте 48 и 49 лет с рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазией эндометрия в анамнезе и незначительным увеличением размера миоматозных узлов после трех инъекций агониста ГнРГ из-за положительного эффекта прекратили лечение. При диспансерном наблюдении в течение 8 мес они находились в состоянии естественной менопаузы. После третьей инъекции бусерелина ацетата у одной из пациенток появились незначительные побочные эффекты (потливость, приливы, повышенная утомляемость и раздражительность), которые купировались самостоятельно без назначения препаратов в режиме add-back-терапии.

Двум больным в возрасте 35 и 42 лет с миомой матки в сочетании с аденомиозом, диффузной фиброзно-железистой мастопатией и гиперпластическим процессом эндометрия через 1 мес после четвертой инъекции бусерелина ацетата 3,75 мг была введена система с левоноргестрелом. Еще двум пациенткам, не планирующим беременности, при сочетанной патологии после 4–6 инъекций препарата были назначены комбинированные оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол 0,03 мг с диеногестом 2 мг ежедневно в непрерывном режиме с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Оперативное лечение эндоскопическими методами было проведено 14 пациенткам основной группы и 20 пациенткам группы сравнения. Объем выполненных операций представлен в табл. 2.

Так, консервативная миомэктомия была выполнена в 18 случаях, субтотальная гистерэктомия – в 4 и гистерорезектоскопия – в 12. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций (см. табл. 2) очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии после предоперационной 2-месячной подготовки с помощью бусерелина ацетата с одновременным снижением интраоперационной кровопотери. При проведении гистерорезектоскопии так-

же наблюдались аналогичные тенденции, но из-за небольшого клинического материала они не имели статистически достоверных различий. Одновременно с основной операцией у части больных было проведено рассечение спаек, ликвидация очагов наружного эндометриоза, а также проверена проходимость маточных труб.

На сегодня 16 больных из обеих групп проходят разные курсы реабилитации и подготовки к планируемому зачатию.

Из 14 прооперированных больных основной группы, получивших бусерелина ацетат, 8 пациенток не планировали беременности. В связи с этим после консервативной миомэктомии и гистерорезектоскопии в целях профилактики рецидивов им было продолжено лечение бусерелина ацетатом (до 4–6 инъекций), учитывая и предоперационное введение препарата. После четвертой инъекции у 3 женщин старше 42 лет из-за развития побочных эффектов (приливы, потливость, раздражительность, тахикардия, сухость кожи) была назначена add-back-терапия этинилэстрадиолом 0,03 мг с диеногестом 2 мг в непрерывном режиме. Все побочные эффекты после отмены бусерелина ацетата были быстро купированы, плотность костной массы по данным денситометрии не изменена. Кроме того, у больных наступила атрофия эндометрия, исчезли клинические симптомы диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. В настоящее время пациентки находятся на диспансерном наблюдении, индивидуально с каждой решаются вопросы контрацепции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение препарата бусерелина ацетата при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии у данной категории больных.

Важно отметить, что паллиативные эндоскопические операции после предварительной предоперационной подготовки с помощью бусерелина ацетата в течение 2 мес проходят с минимальной кровопотерей за счет снижения маточного кровотока, атрофии эндометрия и эндометрионидных гетеротопий, сокращается также продолжительность операций. Сохранение устойчивой гипозестрогении и подавления функции гипофиза в послеоперационный период дает дополнительные преимущества, поскольку предотвращает развитие кровотечений, гематом и спаечного процесса, и, следовательно, эти пациентки имеют благоприятный прогноз для восстановления репродуктивной функции. При продолжительности лечения в течение 3–6 мес не развиваются тяжелые побочные эффекты препарата, дополнительное назначение add-back-терапии способствует улучшению комплаентности его применения.

Результаты настоящего исследования совпадают с данными как отечественных [1, 7], так и зарубежных авторов [10–14] и позволяют рекомендовать бусерелина ацетат для лечения больных с сочетанной гинекологической патологией.

Клінічний досвід застосування агоністів гонадотропін-релізинг-гормону у лікуванні лейоміоми матки із супутньою гінекологічною патологією

В.В. Камінський, Є.В. Прокопович

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) під час лікування лейоміоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження і лікування 40 жінок 20–49 років з міомою матки на тлі поєднаної гінекологічної патології (гіперпластичні процеси ендометрія, ендометріоз, безплідність, дифузна фіброзно-кістозна мастопатія). Пациентки були розподілені на дві групи по 20 осіб у кожній. В основній групі жінки отримували бусереліну ацетат 3,75 мг у формі суспензії для парентерального застосування, курс – 2–6 міс.

У групі порівняння 20 жінок були піддані оперативному лікуванню за аналогічними показниками, але бусереліну ацетат до операції їм не призначали. Період спостереження за жінками становив 24 міс.

Результати. Після застосування бусереліну ацетату було відзначено зменшення вираженості всіх клінічних симптомів порівняно з вихідними даними, значно покращилася ультразвукова і рентгенологічна картина. Під час проведення порівняльної характеристики перебігу ендоскопічних операцій очевидно зменшення тривалості консервативної міомектомії і субтотальної гистеректомії з одночасним зниженням інтраопераційної крововтрати.

Заключення. Застосування агоністів ГнРГ під час лікування лейоміоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології є високоєфективним і перспективним у якості самостійного і комплексного методу терапії.

Ключові слова: міома матки, ендометріоз, агоністи ГнРГ, бусереліну ацетат, гіперпластичні процеси ендометрія, фіброзно-кістозна мастопатія.

Clinical experience of using GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology
V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych

The objective: evaluation of the effectiveness of the use of GnRH agonists in the treatment of uterine fibroids on the background of combined gynecological pathology.

Materials and methods. A comprehensive examination and treatment of 40 women aged 20–49 years with uterine myoma on the background of combined gynecological pathology (endometrial hyperplastic processes, endometriosis, infertility, diffuse fibrocystic mastopathy) were carried out. Patients were divided into two groups, 20 each. In the main group, women received buserelin acetate 3,75 mg in the form of a suspension for parenteral administration for 2–6 months. In the compari-

son group, 20 women were subjected to surgical treatment for similar indications, but they did not prescribe buserelin acetate before the operation. The observation period for women was 24 months.

Results. After the use of buserelin acetate, a decrease in the severity of all clinical symptoms was noted in comparison with the initial data, the ultrasound and X-ray picture. When carrying out a comparative characteristic of the course of endoscopic operations, a decrease in the duration of conservative myomectomy and subtotal hysterectomy with a simultaneous decrease in intraoperative blood loss is evident.

Conclusion. The use of GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma on the background of combined gynecological pathology is highly effective and promising as an independent and complex method of therapy.

Key words: uterine myoma, endometriosis, GnRH agonists, buserelin acetate, endometrial hyperplastic processes, fibrocystic mastopathy.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Прокопович Евгений Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, акушерство и гинекология, врач-ординатор акушерско-гинекологического отделения КУ «Новомосковская ЦГБ», 51200, Днепропетровская область, г. Новомосковск, ул. Сучкова, 40; тел.: (05693) 7-14-65. E-mail: pro.eugeniy@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корнацька А.Г. Відновлення репродуктивної функції після комбінованого лікування із застосуванням дифереліну у хворих з лейоміомою матки / А.Г. Корнацька, І.С. Іванюта // Здоров'я жінки. – 2012. – № 1. – С. 199–200.
2. Медведєв М.В. Лейоміома матки: нові підходи до застосування органозберігаючих технологій в лікуванні / М.В. Медведєв // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 83–87.
3. Татарчук Т.Ф. Современные принципы лечения лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 10–13.
4. Попов А.А. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки / А.А. Попов, О.В. Маганските, Т.Н. Мананникова // Рус. вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 111–114.
5. Носенко Е.Н. Прогестерон и лейомиома матки / Е.Н. Носенко, Е.А. Скиданова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 105–110.
6. Байлюк Е.А. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у женщин с миомой матки / Е.А. Байлюк, Э.К. Айламазян, В.Ф. Семиглазов // Здоровье женщины. – 2008. – Т. 36, № 4. – С. 33–37.
7. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy K. «The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes» *Minerva Gynecologica*. – 2010. – V. 62, № 3. – P. 225–236.
8. Hauptmann S., Kohler G. «Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review» *Curr Obstet Gynecol Rep.* – 2014. – V. 3. – P. 186–190.
9. Stovall Dale W. «Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound» *Menopause.* – 2011. – V. 4, № 18. – P. 443–450.
10. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A. «Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy» *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2014. – № 180. – P. 35–39.

Статья поступила в редакцию 18.11.2018