

© Р. А. Манушарова¹,
Э. И. Черкезова², Е. М. Чочаева¹

¹ ГОУ ДПО РМАПО Росздрава,
Москва;

² Клиника гинекологии и андрологии,
Москва

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛИЗИНГ СИСТЕМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

УДК: 618.14-006.36-085

■ В статье приводятся результаты лечения 25 больных с миомой матки, которым на первом этапе назначали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона — диферелин в дозе 3,75, 1 раз в 28 дней (4–6 инъекций), после окончания лечения аГнРГ, примерно через 1 год, у 10–12% наблюдается рецидив миомы матки, другие авторы приводят данные о частоте рецидива 27–35%. Для предупреждения рецидива миомы матки после проведения терапии диферелином нами в полость матки был введен прогестерон действия ЛНГ-ВМС (мирена). Наблюдение за больными в течение 3–4 лет показали отсутствие рецидива миомы матки. Объем матки за этот период уменьшился на 45–78%. При доплерометрии индекс резистентности в маточных артериях до лечения составил в среднем 0,65–0,69, а в опухолевых сосудах — 0,45. Через 1 год после лечения ЛНГ-ВМС индекс резистентности в маточных артериях увеличился до 0,72–0,75, а в опухолевых — до 0,58. Через 3–4 года показатели практически не изменились. Менструальный цикл возобновился в течение 3–4,5 месяцев, первые менструации при этом были безболезненными, а последующие стали регулярными. Из 6 больных у которых отмечалось бесплодие, у 3 наступила — беременность.

■ **Ключевые слова:** ЛНГ-ВМС; мирена; рецидив; миома.

Миома матки считается одним из распространенных гинекологических заболеваний. Частота встречаемости данного заболевания достигает примерно 30–40% у больных старше 35 лет. По данным литературы, каждая четвертая — пятая женщина в мире больна миомой матки. В последние годы наблюдается «омоложение» заболевания, миома матки нередко развивается у женщин в возрасте 20–25 лет. К факторам риска, способствующим возникновению миомы матки, относятся: семейная предрасположенность, высокая частота искусственных абортов, позднее менархе, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний, экстрагенитальных заболеваний (особенно сердечно-сосудистых) и т. д. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме инициации и роста миоматозных узлов, патогенез заболевания до конца не известен.

Миома матки является заболеванием организма в целом, с вовлечением в патологический процесс системы гипоталамус–гипофиз–яичники–кора надпочечников–местная регуляция. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени, железодефицитная анемия и другие факторы [5, 6]. Показано, что у женщин с акромегалией также часто развивается миома матки, что дает возможность предположить возможную роль соматотропина, как инициатора развития миомы матки.

Таким образом, основную роль в развитии миомы матки играют нарушения эндокринного статуса, гормональной чувствительности ткани опухоли, процесса неоангиогенеза. При оценке риска возникновения миомы матки не исключается генетическая предрасположенность ее развития. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы матки выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям. У больных с миомой матки отмечается регрессия миоматозных узлов при менопаузе. В последние годы появилось большое число работ, в которых существенная роль в возникновении и росте миомы матки приписывается прогестерону, в то время как эстрогены по их мнению играют вспомогательную роль [18]. Эти данные подтверждаются многочисленными наблюдениями об увеличении числа миоматозных узлов во время беременности у 80% женщин с миомой матки и высоком уровне пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу цикла.

Выделяют три последовательные стадии морфогенеза миомы матки [7]:

- Образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом;



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

- Рост опухоли без признаков дифференцировки;
- Рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

Развитие миом происходит из зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда (активные зоны роста). Множественные миоматозные узлы в одной матке развиваются независимо друг от друга (их различный темп роста обусловлен делением клеток клонально не связанных между собой). Следовательно, миома матки является доброкачественной опухолью мноклонального происхождения [7, 10, 11].

Ряд авторов рассматривают в настоящее время развитие миомы матки с позиций апоптоза (генетически запрограммированного процесса гибели клеток). Незавершенность апоптоза объясняет различные размеры и разную степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост (если не возникает отек за счет сдавления или воспаления), а также вероятность рецидивов [7].

В последние годы появляется много исследований, посвященных изучению секреции пролактина при миоме матки. На основании этих исследований было установлено, что у больных моложе 40 лет уровни пролактина находились в пределах доверительного интервала нормы для здоровых женщин, а у больных старше 40 лет превышают ее значительно. Доказано также, что пролактин синтезируется не только в передней доле гипофиза, но и в децидуальной ткани (Healy et al., 1977). Был зафиксирован синтез этого гормона в месте стыка эндометрия и миометрия, т.е. в месте образования миоматозных узлов. Недавно был идентифицирован NH_2 — конец пролактина массой 16 кД, ингибирующий миграцию эндотелиоцитов. Поскольку децидуализация происходит вокруг кровеносных сосудов в середине менструального цикла, этот фрагмент децидуального пролактина действует как ингибитор ангиогенеза. Было показано, что блокатор прогестероновых рецепторов — мифепристон подавляет синтез и пролактин в миоматозных узлах и в нормальном миометрии. Авторы полагают, что поскольку мифепристон вызывает торможение роста миоматозных узлов у определенной группы больных, пролактин, наряду с прогестероном, может быть одним из факторов роста миоматозных узлов [2].

Одно из центральных мест в патогенезе миомы матки занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. Проведенные исследования показали, что у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих показателей у здоровых лиц. Однако у 1/3 больных

отмечается недостаточность лютеиновой фазы цикла или ановуляция. У таких больных отмечаются изменения содержания фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в крови, зависящие больше от функционального состояния репродуктивной системы. У других больных было выявлено повышение секреции ФСГ на 5–7 день менструального цикла и ЛГ на 14 день с одновременным снижением экскреции ЛГ на 21–22 день, эстрогенов и прегнандиола на протяжении всего менструального цикла.

Результаты многочисленных исследований связывают развитие миомы матки с повышенной секрецией эстрогенов. Эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста миомы матки. В миометрии и эндометрии, окружающих миоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрон-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой. Следовательно, можно предположить, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от уровня яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла [4, 11]. Многие исследователи считают, что имеет значение не только количество выделяемых эстрогенов и нарушение их экскреции и метаболизма, но также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Считают, что преобладание эстриола приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышении уровня эстрадиола повреждается эндометрий и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями [18]. Эстрогены и прогестерон принимают участие в патогенезе миом, используя противоположные пути. За последние годы накоплены данные, свидетельствующие, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Существует много данных литературы, которые свидетельствуют, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Согласно этим данным, прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом является физиологическим регулятором данного процесса. Увеличение массы миометрия может происходить как за счет гиперплазии гладко-мышечных клеток (ГМК), которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Процесс гипертрофии ГМК, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать при сочетанном

воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. Прогестерон оказывает двойное действие на рост миомы матки:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Содержание рецепторов эстрогенов в миоме и нормальном миометрии не имеет существенных различий, но содержание прогестероновых рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии. В миометрии в равных количествах экспрессируются А- и В-типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с В-типом рецептора. А-тип в свою очередь ингибирует экспрессию В-типа. Однако уровень А и В рецепторов в миоматозной ткани выше, чем в нормальном миометрии. В 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется В-тип рецептора [7].

По особенностям концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона и их реакции на гормональную стимуляцию в течение менструального цикла миома значительно ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, обуславливает большую потенцию роста миомы матки, чем миометрия, при одинаковом уровне гормонов в течение менструального цикла [5, 7]. В патогенезе миомы матки важную роль играет неоангиогенез, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах репродуктивной системы женщины являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста фибробластов (СЭФР), трансформирующий фактор (ТФР- β), основной фактор роста фибробластов (ОФРФ), адреномедуллин. Все эти факторы оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и гладко-мышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность ГМК и стимулируя ангиогенез [7, 10, 11, 9]. По выраженности пролиферативной активности в миоматозных узлах, миомы матки разделяют на простые и пролиферирующие (без атипии) [7, 9]. Отмечено, что в пролиферирующих миомах митотическая активность и продукция факторов роста повышена, а в простых миомах митозы отсутствуют. На УЗИ при простых миомах отмечается гиперэхогенное изображение новообразования с эффектом длительного поглощения звука и появление вокруг него периферического уплотнения в виде капсулы, что свидетельствует о преобладании в структуре узла процессов фиброза и обызвествления [14]. Для пролиферирующей миомы матки типичны наличие множественных узлов преимущественно субмукозной и интрамуральной локализации, нарушение менструального цикла по

типу полименореи, а также метrorрагии, сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом [7, 9]. Для простой миомы матки характерны наличие единичных миоматозных узлов преимущественно субсерозной локализации, воспалительные заболевания гениталий и различная патология шейки матки [2, 7, 9]. УЗИ показывает неоднородную «пятнистую» структуру миоматозных узлов с наличием гиперэхогенных образований, дающих дистальный эффект ослабления звука и анэхогенные участки различной величины; наличие уплотнения периферической зоны узлов [2]. Выделение двух форм миомы матки по особенностям гистогенеза имеет важное практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики. Большинство авторов считает, что при наличии показаний к операции ее следует осуществлять, не тратя времени и средств на консервативное лечение, которое не будет достаточно эффективным или даст временное улучшение. При отсутствии показаний к хирургическому вмешательству или при отказе больной от операции основное значение приобретает консервативная терапия, целью которой является торможение роста опухоли.

Консервативная терапия приемлема и достаточно эффективна в любом возрасте, но особенно в репродуктивном периоде. Принципы консервативного лечения основываются на концепции гормонально-зависимого характера возникновения опухоли и использования средств, подавляющих ее рост, влияющих на уменьшение ее размеров и предотвращающих развитие в ней вторичных изменений. Традиционно консервативное лечение основывалось на временном угнетении функции яичников, т. е. воспроизведение медикаментозной менопаузы и/или индукции гипозестрогении. Стабилизирующим эффектом на небольшие миоматозные узлы обладает внутриматочная гормональная рилизинг система с левоноргестрелом, которая эффективно стабилизирует размер маленьких миоматозных узлов (до 2–2,5 см) в течение 4 лет [7].

На современном этапе для лечения миомы матки широко применяются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антигестагены — вещества, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов, производное 19-норстероида — гестринон, синтетическое производное 17-альфа этинилтестостерона — даназол. Следует отметить, что все эти препараты приводят к уменьшению тяжести клинических симптомов миомы матки и/или к уменьшению размеров опухоли. После проведенного лечения наблюдаются рецидивы заболевания и поэтому основное значение в этих случаях придается разработке и применению противорецидивного лечения.

Следовательно, консервативное лечение миомы матки можно разделить на два этапа. На пер-

вом этапе применяются препараты, которые приводят к стабилизации роста миоматозного узла и купируют основные симптомы заболевания. На втором этапе проводится лечение препаратами, обладающими противорецидивным действием.

С этой целью применяется пролонгированный препарат — левоноргестрел-релизинг система («Мирена»). ЛНГ-ВМС была предложена в качестве контрацептива. Контрацептивный эффект «Мирены» основан на комбинированном действии следующих факторов: предотвращение пролиферации эндометрия и сгущение цервикальной слизи, за счет чего замедляется прохождение спермы через цервикальный канал [14]. Влияние «Мирены» на функцию яичников и гипоталамо-гипофизарную систему незначительно. Однако результаты многоцентровых исследований в Европе и в Китае показали, что у некоторых женщин, применявших «Мирену», наблюдается ановуляция. На фоне «Мирены» железы эндометрия становятся атрофичными, эпителиальные клетки неактивными, в строме происходит децидуальная реакция. Действие гестагенов обусловлено снижением митотической активности клеток опухоли, что способствует торможению ее роста. Применение гестагенов наиболее эффективно тормозит рост миом размером не более 8 недель беременности. Поступление ЛНГ непосредственно в матку представляет новое направление в локальной внутриматочной терапии. После введения ЛНГ-ВМС «Мирена» менструальные кровотечения становятся более скудными, а через 4–6 месяцев у трети женщин менструации прекращаются. Эндометрий в норме в течение менструального цикла продуцирует простагландины, эстрогены, индуцированные эстрогенами и прогестероном ростовые факторы и другие биоактивные пептиды. Под действием ЛНГ продукция этих веществ подавляется. При применении ЛНГ-ВМС овуляция не подавляется, т. к. системой в сутки выделяется всего 20 мкг левоноргестрела, и уровень его в крови составляет 0,2 нг/мл, что ниже уровня необходимого для подавления овуляции. Изменения эндометрия на фоне сохранения менструальной функции делает возможным использование ЛНГ-ВМС «Мирена» с лечебной целью. Левоноргестрел, высвобождаемый «Миреной», приводит также к снижению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона, снижает активность инсулиноподобного фактора роста, который является одним из индукторов пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия.

«Мирена» (ЛНГ-ВМС) представляет собой полиэтиленовую Т-образную систему, содержащую контейнер с левоноргестрелом. Контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное контролируемое высвобождение 20 мкг

левоноргестрела в сутки. Высвободившийся левоноргестрел быстро абсорбируется капиллярами базального слоя эндометрия и уже через 15 минут после введения ЛНГ-ВМС поступает в системный кровоток. После достижения плато через несколько недель, концентрация левоноргестрела в плазме крови остается постоянно в пределах 0,3–0,6 нмоль/л. Это наиболее низкий уровень по сравнению с другими, содержащими левоноргестрел, контрацептивами. Низкой концентрацией левоноргестрела объясняется отсутствие его влияния на гормональную функцию яичников и незначительная частота системных побочных эффектов.

«Мирена» разработана в 1975 году фирмой Leiras в Финляндии, в России применяется с 1997 года. Доза ЛНГ в крови на фоне ЛНГ-ВМС не приводит к подавлению овуляции [15] и изменению эстрогенпродуцирующей функции яичников [13]. На фоне использования «Мирены» сохраняется овуляторный менструальный цикл, реже наблюдается ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла.

Противопоказания к использованию метода:

- инфекция нижних отделов половых путей;
- послеродовой эндометрит;
- цервицит;
- маточные кровотечения неясного генеза;
- злокачественные опухоли матки и шейки матки;
- беременность;
- острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза;
- аномалии развития матки, мешающие введению спирали;
- острый тромбоз или тромбоэмболические нарушения;
- острый гепатит.

Причиной изменения менструальной функции у женщин, применяющих «Мирену», является торможение пролиферативных процессов, атрофические преобразования слизистой матки, вплоть до полной атрофии функционального слоя, подавление митотической активности клеток желез, выраженная децидуальная реакция стромы и капиллярный тромбоз. Указанный эффект «Мирены» используется для лечения менометроррагии, ассоциированной с миомой матки. В крупном многоцентровом исследовании установлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки [17]. Положительный эффект использования ЛНГ-ВМС отмечен рядом авторов при гиперплазии эндометрия [12].

Следует еще раз отметить, что аменорея при применении ЛНГ-ВМС не является признаком внезапно наступившей беременности и возникает не в результате воздействия «Мирены» на центральные механизмы регуляции менструального

цикла, подавления функции яичников, а возникает вследствие местного воздействия на матку. Аменорея оказывает благоприятное воздействие на общее состояние здоровья, являясь профилактикой анемии; нормальный характер менструального цикла и фертильность восстанавливаются немедленно после удаления системы. ЛНГ-ВМС «Мирена» соединила в себе высокую эффективность как контрацептивный метод и метод лечения гиперпластических процессов в матке и нарушений менструального цикла по типу менометроррагии и возможность длительного применения.

В настоящее время известно, что после проведения консервативных и органосохраняющих оперативных методов лечения миомы матки довольно высок процент развития рецидивов. Поэтому одной из важных задач при лечении миомы матки является разработка противорецидивной терапии. «Мирена», которая является пролонгированным препаратом наиболее подходящий препарат, который применяется для этой цели. Результаты многочисленных исследований указывают на высокую эффективность препарата «Мирена» при лечении меноррагий. А. Л. Тихомиров и Е. В. Залева (2005) [8] применили «Мирену» у 115 больных с миомой матки, имеющих от 1 до 5 миоматозных узлов интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации. Больные были разделены на три группы. В первую группу были включены больные, получавшие на первом этапе курс аблационной гормональной терапии в течение 6 месяцев. Проведенное лечение привело к уменьшению размеров матки до 7–8 недель беременности, а размеры миоматозных узлов не превышали 2,5 см в диаметре. Во второй группе больных на первом этапе была выполнена консервативная миомэктомия. В третью группу были включены больные с миомой матки, размеры которой первоначально не превышали 7–8 недель беременности, а размеры миоматозных узлов варьировали от 1 до 2,5 см. На основании трехлетнего исследования авторы получили результаты, заключающиеся в стойкой стабилизации или уменьшении размеров миомы матки и миоматозных узлов. У всех пациентов с наличием меноррагии, а также патологии эндометрия в виде железистой и железистокистозной гиперплазии через 3–6 месяцев применения «Мирены» наблюдалась олигоменорея или аменорея. Не было отмечено случаев рецидива патологии эндометрия у всех обследованных женщин. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о возможности использования «Мирены» в качестве самостоятельной терапии в группе больных с небольшими размерами узлов миомы матки или в качестве дополнительного этапа лечения миомы матки после проведенного курса гормональной аблации или консервативной миомэктомии.

В настоящее время накопилось большое число исследований, посвященных применению «Мирены» для лечения миомы матки и меноррагий [4, 12], обусловленных железистой гиперплазией эндометрия, эндометриозом, миомой небольших размеров. Во всех указанных исследованиях указывается на стабилизацию роста миоматозных узлов (небольших размеров), что, в свою очередь, является этапом консервативной комплексной терапии этой патологии. С первых же месяцев применения «Мирены» отмечается снижение объема менструальной кровопотери и продолжительности менструаций.

Как уже было отмечено выше, «Мирена» используется для предотвращения рецидивов миомы матки после проведения консервативной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. Под нашим наблюдением находились 25 женщин (в возрасте $35 \pm 5,1$ года) с миомой матки. Пациентки имели один или более из следующих симптомов: боль, дисменорея, диспареуния, вагинальные кровотечения. У 6 больных отмечалось бесплодие, у 4 из них — первичное, у двух — вторичное. В 3 случаях бесплодие было единственной жалобой. Длительность инфертильности составляла от 2 до 7 лет.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование с доплерометрией маточных и опухолевых сосудов, определение уровня гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактина, половых стероидов), кольпоскопия, УЗИ молочных желез.

Продолжительность заболевания миомой матки с момента выявления варьировала от 1 года до 15 лет. Размеры миомы матки до начала лечения не превышали 7–8 недель беременности. Максимальные размеры узлов до начала лечения не превышали 3 см в диаметре, а число их соответствовало 1–4 с интерстициальным или субсерозным расположением.

Лечение диферелином проводилось в течение 4–6 месяцев. Диферелин вводился внутримышечно в дозе 3,75 мг, 1 раз в 28 дней. У 11 больных отмечалась безболезненная метроррагия в течение первого месяца лечения. После 3 инъекции препарата у всех больных наступила аменорея и у части больных появлялись симптомы, характерные для менопаузы. «Приливы» отмечались у всех больных, сухость влагалища — у 12 женщин. Снижение либидо наблюдалось у 6 пациенток. Преходящая головная боль, умеренная бессонница и эмоциональная лабильность встречались у 8 больных. В 7 случаях отмечено увеличение массы тела на 1–3 кг. Побочные эффекты являлись вторичными, обусловленными выключением эстрогенпродуцирующей функ-

ции яичников, и ни разу не привели к досрочному прерыванию лечения.

По данным множества исследований, на фоне лечения аГнРГ объем миомы матки уменьшается в среднем на 50%, при этом положительные результаты находятся в прямой зависимости от содержания эстрогенных рецепторов в ткани опухоли и миометрия [16]. Изучение особенностей маточного кровотока при доплерометрии показало, что уменьшение размеров опухоли происходит на фоне снижения кровотока и индекса резистентности в маточных артериях [19]. На фоне лечения диферелином уменьшение объема матки и диаметра миоматозных узлов наблюдалось практически у всех наблюдаемых женщин. Уменьшение размера миоматозных узлов к концу лечения диферелином достигало 30–90% от первоначального размера до начала лечения.

Менструальный цикл возобновился в течение 3–4,5 месяцев после последней инъекции препарата. После прекращения лечения первые менструации были безболезненными во всех случаях, а последующие циклы были регулярными. У 3 больных с жалобами на бесплодие наступила беременность, закончившаяся нормальными родами с рождением здоровых детей.

После окончания лечения аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (диферелином) (примерно через 1 год) у 10–12% больных наблюдается рецидив миомы матки, другие авторы приводят данные о частоте рецидивов в 27–35% [1]. Данные наших исследований показали наступление рецидива миомы матки в двух наблюдениях. Возможно, это связано с малым числом наших наблюдений [3].

Для предупреждения рецидива миомы матки после проведенной терапии диферелином нами в полость матки был введен прогестаген пролонгированного действия ЛНГ-ВМС. На фоне ЛНГ-ВМС аменорея у женщин продолжалась, уровень гемоглобина крови нормализовался. При использовании указанного препарата побочные эффекты диферелина практически были устранены. Наблюдение за этими больными в течение 3–4 лет показало отсутствие рецидива миомы матки. Объем матки уменьшился за этот период на 45–78%. При доплерометрии индекс резистентности в маточных артериях до лечения составил в среднем 0,65–0,69, а в опухолевых сосудах — 0,42. Через год после лечения ЛНГ-ВМС индекс резистентности в маточных артериях увеличился до 0,72–0,75, а в опухолевых — до 0,48, через 3 года показатели практически не изменились.

Следовательно, применение ЛНГ-ВМС при миоме матки привело к уменьшению симптомов заболевания, размеров миоматозных узлов,

уменьшению меноррагии и анемии и улучшению возможности планирования беременности.

Таким образом, ЛНГ-ВМС «Мирена» применяется успешно при наличии меноррагий у больных с миомой матки, а так же как противорецидивное лечение после применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона.

Терапевтические эффекты «Мирены» не уступают ее контрацептивным свойствам. Использование «Мирены» дает возможность разрешения ряда актуальных задач в гинекологии, а именно надежная и эффективная контрацепция, лечение наиболее распространенных в гинекологической практике патологических состояний (меноррагий, уменьшение или стабилизация размеров миоматозных узлов, и наиболее важное свойство «Мирены» — противорецидивное, препятствует росту миоматозных узлов после проведенной консервативной терапии аГнРГ).

Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с интерстициальным, интерстициально-субсерозным или субсерозным расположением узлов миомы матки можно представить следующим образом.

- Если размеры миоматозных узлов не превышают 2–3 см в диаметре, то на первом этапе лечения больным назначаются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, либо антипрогестагены в течение 6 месяцев. После окончания 1 этапа и достижения размеров узлов ≤ 2 см начать второй этап лечения, который включает ЛНГ-ВМС «Мирену» в течение 5 лет, как поддерживающая и противорецидивная терапия.
- Если размеры узлов миомы матки ≤ 2 см и отсутствуют клинические симптомы заболевания, то можно лечение начинать сразу со 2 этапа, т. е. назначить ЛНГ-ВМС.
- Если же размеры миоматозных узлов изначально > 3 см, имеется меноррагия, нарушение функции смежных органов, то в этих случаях больным рекомендуется органосохраняющее оперативное лечение.

Приведенные данные свидетельствуют об определенных достижениях консервативной терапии миомы матки (до 12 недель беременности) у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Вихляева Е. М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1997. — № 3. — С. 21–23.
2. Лихачев В. К. Практическая гинекология. — М: МИА, 2007.
3. Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. Гинекологическая эндокринология: руководство для врачей. — М.: МИА, 2008. — 282 с.
4. Помоголова Е. В. Терапевтические аспекты использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы «Мирена» // Русский мед. журнал. — 2005. — № 14 (238). — С. 18–21.

5. Руководство по эндокринной гинекологии / ред. Е. М. Вихляева. — М.: МИА, 2006. — С. 463–552.
6. *Савицкий Г. А., Савицкий А. Г.* Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб.: Элби, 2000. — 234 с.
7. *Сидорова И. С., Леваков С. А., Мамедбекова Р. Б.* Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2001. — № 5. — С. 19–24.
8. *Тихомиров А. Л., Залева Е. В.* Применение левоноргестрел-релизинг системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. — 2005. — № 1. — С. 49–51.
9. *Crow J.* Pathology of uterine fibroids // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 197–211.
10. *Dixon D. He., Haseman J. K.* Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108, N 5, suppl. — P. 795–802.
11. *Eldar-geva T.* Other medical management of uterine fibroids // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 269–288.
12. *Ibraheim M., Ikomi A.* An evaluation of troublesome intermenstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG IUS // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 25. — P. 384–385.
13. *Nilsson C. G., Labteenmaki P., Luukkainen T.* Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device // Fertil. Steril. — 1984. — Vol. 41. — P. 52–88.
14. *Ortiz M. E., Croxatto H. B.* The mode of action of IUDs // Contraception. — 1987. — Vol. 36. — P. 37–53.
15. *Pakarinen P., Labteenmaki P., Rutanen E.* The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 // Acta Obstet. Gynaecol. — 1999. — Vol. 78, N 5. — P. 423–428.
16. Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist / Friedman A. J. [et al.] // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 58. — P. 413–415.
17. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system / Critchley H. [et al.] // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13, N 5. — P. 1210–1217.
18. *Rein M. S.* Advances in uterin leiomyoma research: the progesterone hypothesis // Environ Health Persp. — 2000. — Vol. 108, N 5, suppl. — P. 791–793.
19. Uterine leiomyomata and sterility: therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists and leiomyomectomy / Kuhlmann M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 11. — P. 169–174.

Статья представлена В. Ф. Беженарем,

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

APPLICATION OF LEVONORGESTREL-RILIZING OF SYSTEM AT TREATMENT OF A MYOMA OF A UTERUS

Manusharova R. A., Cherkezova E. I., Chochoeva E. M.

■ **Summary:** The paper studies the treatment of 25 patients with a myoma of a uterus which at the first stage appointed analogue gonadotropic hormone — Diferelin (Triptorelin) with a doze of 3,75 one time in 28 days (4–6 injections), after are result the termination of treatment GnRH-a, approximately is observe in 1 year at 10–12% relapse of a myoma of a uterus, other authors cite data about frequency of relapse 27–35%. For the prevention of relapse of a myoma of a uterus after carrying out of therapy Diferelin (Triptorelin) we had been entered in a cavity of a uterus a progesterone of action LNG-VMS (Mirena). Monitoring for over patients in current of 3–4 years have shown absence of relapse of a myoma of a uterus. The volume of a uterus for this period has decreased on 45–78. At the Doppler velocimetry the index of resistance in uterine arteries before treatment has averaged 0,65–0,69, and in tumoral vessels 0,45. In 1 year after treatment LNG-VMS the index of persistency in uterine arteries has increased up to 0,72–0,75, and in tumoral up to 0,58. In 3–4 years parameters practically have not changed. The menstrual cycle has renewed in current of 3–4,5 months, the first menstruation thus were painless, and the subsequent became regular. From 6 patients at which barrenness at 3 was marked has come pregnancy.

■ **Key words:** LNG-VMS; Mirena; relapse; a myoma.

■ Адреса авторов для переписки

Манушарова Роза Анастасьевна — д. м. н., профессор. Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии. ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. 125315, Россия, Москва, ул. Часовая, д. 20, СКБ № 1. **E-mail:** kubik777@mail.ru.

Черкезова Эслинда Ильинична — кандидат медицинских наук, главный врач. Клиника Гинекологии и Андрологии. 103062, Москва, ул. Покровка, 28/6. **E-mail:** kubik777@mail.ru.

Чочаева Елена Мухажировна — аспирант. Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии. ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. 125315, Россия, Москва, ул. Часовая, д. 20, СКБ № 1. **E-mail:** kubik777@mail.ru.

Manusharova Rose Anastasevna — MD, PhD, professor. Chair of Endocrinology and Diabetology with a course Endocrinology surgeons State Educational Institution of Further Professional Education Health. 125315, Russia, Moscow, Chasovaya str. 20.

E-mail: kubik777@mail.ru.

Cherkezova Eslinda Ilinichna — the candidate of medical sciences. The head physician of clinic of Gynecology and Andrology. 103062, Russia, Moscow, Pokrovka str., 28/6. **E-mail:** kubik777@mail.ru.

Chochoeva Elena Muhazirovna — the post-graduate student. Chair of Endocrinology and Diabetology with a course Endocrinology surgeons State Educational Institution of Further Professional Education Health. 125315, Russia, Moscow, Chasovaya str. 20. **E-mail:** kubik777@mail.ru.