

© Н. Н. Рухляда, Е. И. Бирюкова,
Б. В. Аракелян

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БУСЕРЕЛИН-ДЕПО И ВНУТРИБРЮШИННОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЭНДОМЕТРИОЗА

УДК: 618.145-007.415-085.357

■ В статье изложены данные об эффективности применения цитостатиков в сочетании с агонистами гонадотропин-релизинг гормона при распространенных формах эндометриоза. Обследовано 44 пациентки репродуктивного возраста с симптомным течением заболевания, которым после выполнения хирургического лечения в органосохраняющем объеме лапароскопическим доступом проводилась внутрибрюшинная химиотерапия в сочетании с назначением курса Бусерелина-депо. На основании проведенного исследования был сделан вывод, что внутрибрюшинная химиотерапия оправдана при тяжелых распространенных формах эндометриоза и при рецидивных эндометриоидных кистах в качестве компонента адъювантной терапии в комплексе с агонистами гонадотропин-релизинг гормона.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; внутрибрюшинная химиотерапия; агонисты гонадотропин-релизинг гормона.

Введение

Актуальность вопроса терапии распространенных форм эндометриоза обусловлена ростом заболеваемости женщин репродуктивного возраста и значимой ролью эндометриоза в развитии бесплодия. Эндометриоз также является одной из нозологических форм в гинекологии, ставшей глубокой социальной и экономической проблемой. Неработоспособность женщин с синдромом тазовых болей, вызванных эндометриозом, иногда достигает 30 суток в год. Высокая частота рецидивов, недостаточная эффективность общепринятых схем терапии, необходимость удаления матки или яичников у женщин репродуктивного возраста заставляют искать новые подходы к лечению тяжелых форм эндометриоидной болезни [9].

Частое развитие побочных эффектов при приеме GnRH-агонистов более 6 месяцев заставляет искать новые варианты терапии эндометриоза, что особенно актуально именно при лечении тяжелых форм, сопровождающихся обширным поражением брюшинного покрова, рецидивом эндометриоидных кист, наличием ретроцервикальных эндометриоидных инфильтратов.

Применение химиотерапевтических препаратов, используемых в лечении перитонеальных депозитов при овариальном и колоректальном раке, с целью лечения эндометриоза нашло отражение в литературе [11]; вначале — как случайная находка при лечении онкологической патологии [8, 12]. Введение метотрексата в брюшинную полость и в полость эндометриоидных кист успешно использовано некоторыми авторами не только в качестве профилактики рецидивов развития эндометриоза, но и в качестве эффективной альтернативы хирургическому лечению [7, 10].

Риск выполнения обширных хирургических вмешательств (передняя резекция прямой кишки, тотальная перитонэктомия) зачастую превышает их возможный положительный эффект, а радикальные манипуляции на яичниках приводят к снижению овариального резерва или даже удалению органа.

В статье приведены данные о возможности применения цитостатиков в сочетании с GnRH-агонистами при распространенных формах эндометриоза.

Нами проведено хирургическое лечение и адъювантная терапия цитостатиками и GnRH-агонистами (Бусерелин-депо) у 44 пациенток репродуктивного возраста с симптомным течением заболевания. Критериями включения в исследование были один из перечисленных клинико-морфологических вариантов эндометриоидной болезни или их сочетание:

1. Наличие наружного эндометриоза, поражение внутренних гениталий и брюшинного покрова 3 и 4 стадии (классификация ASRM) — у всех пациенток;
2. Наличие рецидивных эндометриоидных кист яичников (если в анамнезе была хотя бы одна операция по поводу эндометриомы) — 20 (45,5%) наблюдения;

3. Инфильтративные формы ретроцервикального эндометриоза — 8 (18,2%);
4. Наличие экстрагенитальных внутрибрюшинных гетеротопий эндометриоза (поражение мочевого пузыря, тонкой и/или толстой кишок) — 8 (18,2%);
5. В анамнезе была гистерэктомия по поводу манифестного аденомиоза — 3 (6,8%);
6. Наличие аденомиоза, подтвержденного нами путем трансцервикальной пункционной биопсии миометрия — 14 (31,8%);
7. Неэффективность назначенных ранее курсов агонистов GnRH — все пациентки его получавшие, 16 или 36,4%.

Хирургическое лечение во всех случаях выполнено лапароскопическим доступом в органосберегающем объеме. При рецидивных эндометриозах, ввиду уменьшения фолликулярного резерва оперированного ранее яичника, мы избегали повторного выполнения резекции яичника, а выполняли внутреннюю марсупиализацию, обрабатывали внутреннюю выстилку кисты монополярной коагуляцией с последующей экспозицией выстилки кисты яичника внутрибрюшному введению химиопрепаратов.

После операции в первые сутки всем женщинам проводили внутрибрюшинную химиотерапию (ВХТ) в нормотермическом режиме; в состав перфузата входили доксорубин 60 мг/м² и цисплатин 50 мг/м². ВХТ осуществлялась путем введения цитостатических препаратов в брюшную полость через дренажную трубку, через 1 час после операции; объем перфузата был не менее 800 мл, больной придавали полусидячее положение для концентрации раствора в полости малого таза, закрывали дренажные трубки. Предпочтение отдавали тонким полихлорвиниловым дренажам диаметром 5 мм, имеющим лучшие капиллярные свойства, в сравнении с более толстыми дренажными трубками; у большинства (41; 93,2%) оставляли один дренаж; в остальных случаях — два. Через 24 часа после операции открывали дренажные трубки и давали свободно оттечь невсосавшемуся перфузату в течение 2–3 часов, после чего дренажи удаляли; при проведении ВХТ с целью снижения токсического проявления осуществляли стандартную гипергидратацию, вводили метоклопрамид, латран. За сутки, как правило, мы наблюдали почти полное всасывание раствора цитостатиков, яркая исходная оранжевая окраска исходного раствора доксорубицином менялась на более бледную, сильно разбавленную перитонеальной жидкостью.

Выбор состава для перфузии и дозировки основывались на ряде исследований, доказавших наиболее активную фармакокинетику в брюши-

не и подбрюшинной клетчатке, и эффективность данных цитостатиков при канцероматозе брюшины (колоректальный рак, распространенный рак матки) [4, 6, 12]. Данные препараты, обладающие прямым цитостатическим действием, оказывали деструктивное влияние на очаги экспериментального эндометриоза, а также на перитонеальные депозиты при диссеминации эндометриального рака матки. В литературе имеются данные по использованию данных препаратов при внутрибрюшинной химиотерапии [1, 11]. Наиболее полные данные о фармакокинетики внутрибрюшинно вводимых препаратов и особенностях ВХТ приведены в монографии Н. В. Рухляда, А. М. Беляева и С. Ф. Багненко (2007).

Из 20 случаев рецидивных эндометриозов у 16 (80%) пациенток наряду с ВХТ после операции назначали 4-месячные курсы Бусерелина-депо. Такой подход позволил оценить сравнительную эффективность лечения эндометриозом путем ВХТ и сочетания ВХТ и терапии агонистами GnRH. Контрольную группу составили 16 пациенток с распространенным эндометриозом, из которых у 14 (87,5%) — выявлены рецидивные эндометриозы яичников, 6 (37,5%) — сочетание эндометриоза поражения брюшины и ретроцервикальных эндометриозидных инфильтратов, 12 (75%) — обширное эндометриозидное поражение брюшинного покрова. При схожей с основной группой хирургической тактикой, данные больные получали после операции Бусерелин-депо в течение 4 месяцев, ВХТ не проводилась.

У всех больных, вошедших в исследование, эндометриоз проявлял себя наличием синдрома тазовых болей, вторичным бесплодием (5 в основной группе — 12,5% и 2 (12,5%) — в контрольной). В исследование не были включены пациентки с первичным бесплодием, планировавшие беременность.

Оценка результатов лечения основывалась на ликвидации проявлений заболевания, главным образом болевого синдрома и восстановлении овуляции и, как следствие, менструального цикла; с целью объективизации данных оценивали качество жизни пациенток на 3, 7 сутки и через 3, 6 и 12 месяцев после операции [2]. После окончания терапии в основной группе и контрольной (монотерапия Бусерелин-депо) оценивали сроки восстановления овуляции. У 10 (22,8%) пациенток основной группы и 5 (31,3%) в контрольной в сроки до 20 месяцев после первого вмешательства выполняли second-look лапароскопию, что позволяло объективно оценить степень распространения поражения брюшинного покрова. При рецидивных эндометриозидных кистах сроки наблюдения за всеми больными составили не менее 30 месяцев.

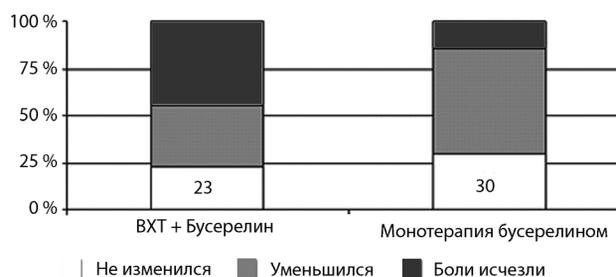


Рис. 1. Изменение характера болевого синдрома после сочетания ВХТ и терапии Бусерелин-депо и монотерапии GnRH-агонистами

Результаты

При сравнительном анализе параметров качества жизни (КЖ) в основной и контрольной группах выявлены значительные и достоверные различия на 1 сутки послеоперационного периода. Это, безусловно, было вызвано токсическими проявлениями ВХТ, которые, однако, уже не определялись к 3 суткам лечения. Применяемая дозировка препаратов не вызвала ни в одном случае нейтропении или тромбоцитопении, и все проявления токсичности заключались в тошноте и однократной рвоте в течение первых 14 часов наблюдения — 28 в основной и 2 — в контрольной группах, $p < 0,05$.

На рисунке 1 представлены обратные численные значения интегрального показателя качества жизни по используемому вопроснику так, чтобы большее числовое значение соответствовало лучшему КЖ.

Уже через 3 месяца в исследуемых группах наблюдались достоверные различия по специфичным шкалам, отражающим выраженность болевого синдрома и степень выраженности метроррагии, к 6 месяцу и через год параметры указывали на достоверно лучшее КЖ в основной группе ($152 \pm 4,0$ и $137 \pm 4,1$ баллов соответственно, $p < 0,05$). Такие результаты были обусловлены тем, что число женщин с полностью ликвидированным болевым синдромом было достоверно выше после сочетания ВХТ и терапии Бусерелин-депо в сравнении с монотерапией Бусерелин-депо (рис. 1).

Суммарная доля пациенток с положительным клиническим эффектом также была выше после сочетания химиотерапии и гормонотерапии — 77% и 70%, соответственно ($p < 0,05$).

Интересные данные были получены при анализе изменения обширности эндометриоидного поражения, выявляемые при повторной лапароскопии. Необходимо отметить, что проводимая ранее ВХТ по нормотермической схеме не приводила к развитию слипчивого спаечного процесса в малом тазу ни в одном случае. Отмечаемая неко-

торыми авторами склонность ВХТ провоцировать спаечный процесс относится к протоколу гипертермической перфузии (нагретый до 42–45 градусов перфузат оказывает прямое необратимое повреждающее действие на мезотелий) [3]. Важным качеством ВХТ можно считать уменьшение позадишеечных эндометриоидных инфильтратов. Из 6 наблюдений у 3 пациенток на месте крупных инфильтратов (исходный размер до $20 \times 15 \times 10$ мм) мы обнаружили лишь плотный фрагмент фиброзной ткани меньшего размера не более 8 мм в диаметре. Биопсия данного образования подтвердила эндометриоидную природу инфильтрата, однако не обнаружила функционирующих железистых элементов. В 5 оставшихся случаях наблюдалось рубцовое замещение железистой ткани в структуре эндометриоидного инфильтрата без изменения его размера. Во всех случаях ретроцервикального эндометриоза наблюдалась ликвидация или значительное уменьшение выраженности болевого синдрома.

При использовании ВХТ у пациенток с рецидивными эндометриоидными кистами в 3 случаях после операции не назначали никакие препараты, у 17 — наряду с ВХТ применяли Бусерелин-депо на протяжении 4 месяцев по общепринятой схеме. Во всех случаях рецидивы возникали после резекции яичника (марсупиализация не выполнялась) в сроки до 3 лет после операции; 14 женщинам контрольной группы выполнена резекция яичника и после операции назначены GnRH-агонисты, ВХТ не проводилась. Наблюдение за данной категорией больных в течение 30 месяцев выявило следующие особенности:

- частота рецидива эндометриом после внутренней марсупиализации не имела достоверных отличий при проведении ВХТ и сочетании ВХТ и Бусерелин-депо (1 из 14 (7,1%), 1 из 18 (5,6%) соответственно, $p > 0,05$);
- частота рецидива эндометриом достоверно выше после традиционной резекции яичника и 4-месячного курса GnRH-агонистов в сравнении с марсупиализацией эндометриомы и адьювантным применением ВХТ; сонографические признаки рецидива эндометриоидной кисты с тенденцией к росту отмечена у 4 (28,6%) в контрольной и 4 (9,1%) в основной группе ($p < 0,001$);
- сроки восстановления овуляции достоверно дольше после назначения GnRH-агонистов — 143 ± 13 суток при 4-месячном курсе, что объясняется их механизмом действия; после ВХТ овуляция восстанавливалась в среднем в течение 43 ± 8 суток ($p < 0,001$).

У нас нет данных о возможных рецидивах эндометриоидных кист после нерадикального (мар-

супиализации, пункции) хирургического лечения и терапии агонистами без использования ВХТ, однако литературные данные указывают на количество рецидивов, близкое к таковым показателям при резекции яичника, достигающее 30% в течение 3 лет наблюдения [5].

Использование ВХТ в сочетании с терапией Бусерелин-депо в лечении тяжелых форм эндометриоза не повлияло отрицательно на наступившую беременность. У 3 (6,8%) женщин основной группы наступила беременность, из них 1 — несостоявшийся аборт на раннем сроке и 2 — доношенные до родов беременности, родоразрешение путем планового кесарева сечения. Однако, надо отметить, что мы намеренно не включили в исследование женщин с бесплодием, целью лечения эндометриоза у которых было достижение беременности. Таким пациенткам рекомендовали проведение ЭКО.

Выводы и обсуждение

Концепция пульстерапии, применяемой в различных областях медицины, основана на осуществлении максимального повреждающего эффекта за минимальный промежуток времени. Очевидно, что пульстерапия невозможна для гормонопрепаратов с опосредованным механизмом действия (через гипоталамо-гипофизарную систему), а только для препаратов с прямым повреждающим действием. В то же время внутрибрюшинная химиотерапия при эндометриозе это и есть то самое «максимальное повреждающее действие за минимальный промежуток времени», осуществляемое введением цитостатиков и антиметаболитов, то есть прямое химическое воздействие на депозиты эндометриоза.

Основным фактором, оправдывающим применение цитостатических химиопрепаратов при распространенном эндометриозе является возможность достижения высоких концентраций в брюшинной полости, не достижимых при системном введении препаратов. Этот фармакокинетический процесс основан на особенностях перитонеально — плазменного барьера, который постоянно поддерживает высокое соотношение концентрации цитотоксического лекарственного средства между брюшной полостью и плазмой. При этом химиопрепарат должен пенетрировать через мезотелиальный покров, брюшину и подбрюшинные ткани. По разным данным препараты платины и доксорубицин пенетрируют на глубину от 1–2 мм до 3–5 мм в течение 6–8 часов, что обуславливает их эффективность при инфильтративных формах эндометриоза. Местное деструктивное действие химиопрепаратов проявляется без выраженных побочных системных эффектов; в то же время последующие наблюдения показы-

вают полное восстановление овуляции и возможность наступления беременности.

Возможность достижения высокой эффективности комбинированной фармакотерапии должно найти отражение в формировании концепции «рациональной» хирургии при эндометриозе, основными важными составляющими которой являются:

- невозможность деструкции или иссечения гетеротопий;
- нецелесообразность удаления всех гетеротопий ввиду особенностей локализации некоторых из них;
- крайняя необходимость экономной резекции яичников при эндометриомах;
- более широкое выполнение внутренней марсупиализации эндометриоидных кист, особенно при рецидиве их развития, в сочетании с внутривнутрибрюшинной химиотерапией.

Таким образом, внутривнутрибрюшинную химиотерапию можно считать оправданной при тяжелых распространенных формах эндометриоза и при рецидивных эндометриоидных кистах в качестве компонента адьювантной терапии в комплексе с GnRH-агонистами. В то же время, данный вид лечения требует дальнейшего глубокого изучения, особенно для категории женщин с тяжелыми формами эндометриоза и нереализованной репродуктивной функцией. Важно исследование качества яйцеклеток после ВХТ и возможность применения сочетанной терапии химиопрепаратами и GnRH-агонистами в сочетании с вспомогательными репродуктивными технологиями.

Литература

1. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Буйденко Ю. В. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка // *Практ. онкол.* — 2001. — № 3 (7). — С. 59–66.
2. Рухляда Н. Н. Клинико-морфологическая диагностика и обоснование тактики эндохирургического лечения аденомиоза у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — СПб, 2004.
3. Рухляда Н. В., Беляев А. М., Багненко С. Ф. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. — СПб, 2007. — 254 с.
4. Bree E. de, Witkamp A. J., Zoetmulder F. A. N. Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer // *J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 79. — P. 46–61.
5. Combined ultrasonographically guided drainage and methotrexate administration for treatment of endometriotic cysts / Mesogitis S. [et al.] // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, N29. — P. 429–430.
6. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis

- and mesothelioma / Begossi G. [et al.] // *Europ. J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 80–87.
7. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts / Agostini A. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 129–131.
 8. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer / Alberts D. S. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1950–1955.
 9. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis / Remorgida V. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88, N 3. — P. 724–726.
 10. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation / Laschke M. W. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 149, N 2. — P. 137–144.
 11. Salvage intraperitoneal therapy of ovarian cancer employing cisplatin and etoposide: a Gynecologic Oncology Group study / Markman M. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 50, N 2. — P. 191–195.
 12. The effect of lavage on intraabdominal cell burden / Brundell S. M. [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16, N 7. — P. 1064–1067.

Статья представлена Д. А. Ниаури,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

COMBINED USE OF DEPO-BUSERELIN AND
INTRAPERITONEAL CYTOSTATIC CHEMOTHERAPY IN THE
TREATMENT OF SEVERE ENDOMETRIOSIS

Rukhljada N. N., Birjukova E. I., Arakeljan B. V.

■ **Summary:** The article presents the results of combined use of busserelin-depot and intraperitoneal chemotherapy in patients after surgical treatment for the common forms of endometriosis. Surgical treatment in all cases performed laparoscopic access organsbereg-ayuschem volume. Based on the results of the study it was concluded that intraperitoneal chemotherapy can be justified in severe disseminated forms of endometriosis and with recurrent endometrioid cyst as a component of adjuvant therapy in combination with GnRH-agonists. At the same time, this type of treatment requires further in-depth study, especially for the category of women with severe endometriosis and unrealized reproductive function.

■ **Key words:** endometriosis; intraperitoneal chemotherapy.

■ **Адреса авторов для переписки**

Рухляда Николай Николаевич — д. м. н., руководитель отдела гинекологии.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. проф. И. И. Джanelидзе», отдел гинекологии, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

E-mail: bss@comset.net

Бирюкова Елена Игоревна — к. м. н., научный сотрудник отдела гинекологии.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. проф. И. И. Джanelидзе», отдел гинекологии, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

E-mail: bss@comset.net

Аракелян Бюзанд Вазгенович — к. м. н., научный сотрудник отдела гинекологии.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. проф. И. И. Джanelидзе», отдел гинекологии, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

E-mail: bss@comset.net

Rukhljada Nikolaj Nikolajevich — MD, head of the department of gynecology.

Saint-Petersburg Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, the gynecology department, 192242, Budapestskaia str. 3, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: bss@comset.net

Birjukova Elena Igorevna — c. m. s., research associate department of gynecology.

Saint-Petersburg Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, the gynecology department, 192242, Budapestskaia str. 3, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: bss@comset.net

Arakeljan Buzand Vazgenovich — c. m. s., research associate department of gynecology.

Saint-Petersburg Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, the gynecology department, 192242, Budapestskaia str. 3, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: bss@comset.net