

Р.А.МАНУШАРОВА, д.м.н., профессор, Э.И.ЧЕРКЕЗОВА, к.м.н.,
РМАПО, Клиника гинекологии и андрологии, Москва

Современные подходы к терапии миомы матки

Миома матки — доброкачественная, дисгормональная опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов, при которой отмечаются изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники. Это одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, которая диагностируется у 20—40% женщин, не достигших возраста менопаузы, и является самым частым показанием к гистерэктомии.

К факторам риска, способствующим возникновению миомы матки, относятся: ■ высокая частота искусственных аборт; ■ позднее менархе; ■ обильные менструации; ■ семейная предрасположенность; ■ наличие сопутствующих гинекологических заболеваний; ■ избыточная масса тела; ■ низкая физическая активность на фоне хронического стресса.

Патогенез. Нарушение репродуктивной функции и использование гормональной стимуляции считаются одной из причин развития миомы матки (Fedele L., et al., 2001). В результате менструальной кровопотери или метроррагии анемией страдают от 30 до 50% пациенток с миомой матки. Основную роль в развитии миомы матки играют нарушения эндокринного статуса, гормональной чувствительности ткани опухоли, процесса неоангиогенеза. Миома матки является эстрогензависимым заболеванием, что подтверждают результаты многочисленных исследований. После наступления менопаузы миоматозные узлы регрессируют, но проведение заместительной гормональной терапии может стимулировать рецидив роста миомы матки.

■ Миома матки — одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, которая диагностируется у 20—40% женщин, не достигших возраста менопаузы, и является самым частым показанием к гистерэктомии.

Несмотря на это, в последнее время появилось много сторонников прогестероновой теории (Rein M.S., 2000), которые считают, что в реализации ауто- и паракринных влияний на рост и развитие опухоли и иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений прогестерон играет большую роль, чем эстроген (Andersen J., 1998). Результаты произведенных на молекулярном уровне исследований показали, что миоматозная ткань содержит большее количество рецепторов эстрогенов и прогестерона по сравнению с нормальной,

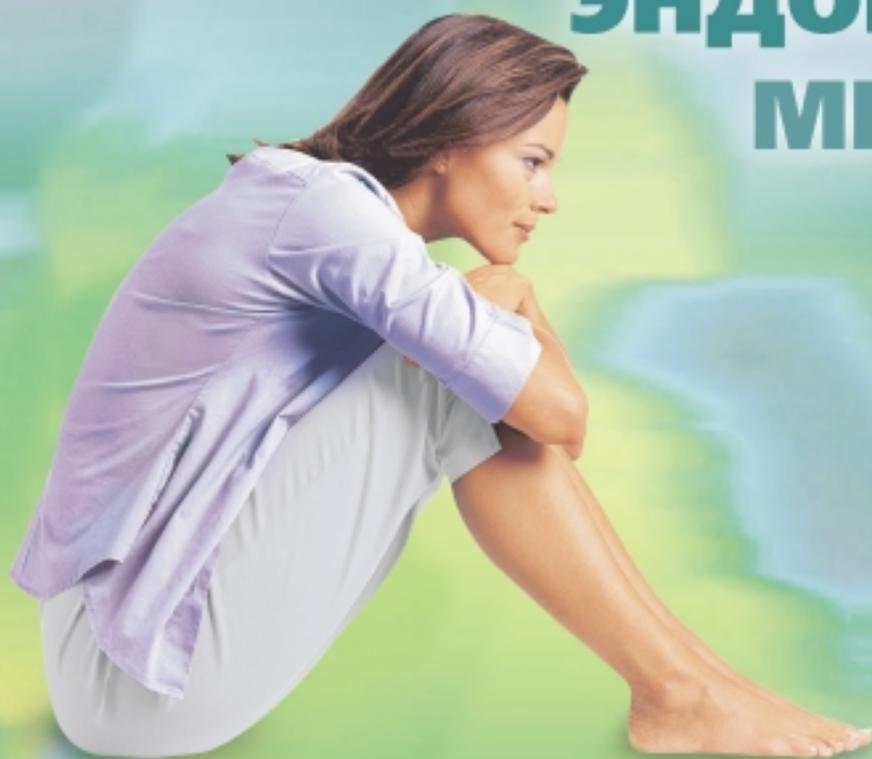
неизменной тканью. Доказано, что действие эстрогенов и прогестерона на ткань матки осуществляется через факторы роста и цитокины. Последние, являясь биологически активными соединениями, через ауто- и паракринное влияние изменяют пролиферативную активность гладкомышечных клеток (ГМК). При опухолевом росте происходит активизация неоангиогенеза и таким образом усиливается их кровоснабжение. В органах репродуктивной системы женщины активаторами неоангиогенеза являются: сосудистоэндотелиальный фактор роста (СЭФР), трансформирующий фактор роста (ТФР), аденомедуллин и фактор роста фибробластов (Nowak R.A., 2001). По данным Dixon D., et al. (2000), все эти факторы роста усиливают пролиферативную активность ГМК и стимулируют ангиогенез.

В работах Вихляевой Е.М. и Паллади Г.А. (1982) было показано, что у женщин с двухфазным менструальным циклом и нормальной секрецией прогестерона наблюдается отчетливая тенденция к росту миомы. В ходе последующих наблюдений было установлено, что в большинстве образцов удаленной ткани опухоли содержатся рецепторы прогестерона, а не эстрогенов (Казаченко А.В. и соавт., 1995).

Нарушение апоптоза также играет важную роль в развитии миомы матки. Установлено, что эстрадиол обладает ингибирующим действием, а прогестерон оказывает стимулирующее влияние на экспрессию фактора торможения апоптоза (ФТА) в узлах миомы (Matsuo H., et al., 1999). Это, по-видимому, является одним из молекулярных механизмов, приводящим, в результате подавления апоптоза, к усиленному росту опухоли.

Большое значение в развитии миомы матки придается генетическим факторам. Возникновение миомы связывают с генетическими перестройками в 7, 12 и 14 парах хромосом (Ozisik Y.Y., et al., 1995; Vanni R., et al., 1997).

БЕСПЛОДИЕ ЭНДОМЕТРИОЗ МИОМА



Диферелин 3,75 мг
Диферелин 0,1 мг
трипторелин

Непревзойденная эффективность
Безопасность и удобство применения:

- Удобная схема лечения
- Простой способ приготовления раствора
- Не требует специальных условий хранения
- Оригинальная игла – гарантия безопасности врача и пациента



Оригинальный аналог гонадотропин-рилизинг гормона в гинекологии

Полную информацию о препарате, побочных действиях и противопоказаниях смотрите в инструкции по применению.

 **Диферелин®**



 **IPSEN**
Innovation for patient care

Бофур Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400. Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com

Клиника. Опухоль возникает межмышечно, затем, в зависимости от направления роста, развиваются интерстициальные (в толще стенки матки), подбрюшинные (растущие в сторону брюшной полости) и подслизистые (растущие в сторону слизистой оболочки матки) узлы опухоли. Вокруг миоматозного узла образуется капсула из мышечных и соединительнотканых элементов стенки матки. Для миомы матки небольших размеров характерно бессимптомное течение, но при прогрессировании заболевания появляется целый комплекс патологических симптомов. Больные в основном жалуются на нарушения менструального цикла, часто по типу меноррагий, в связи с чем у них появляется чувство дискомфорта, беспокойства, снижается качество жизни. Помимо изменения менструальной функции, у больных нарушается репродуктивная функция, появляется болевой синдром, а также симптомы сдавления органов малого таза (Тихомиров А.Л., Залева Е.В., 2005). Основанием для проведения гистерэктомии, наряду с другими симптомами заболевания, являются тяжелые меноррагии, которые нередко сопровождаются развитием железодефицитной анемии. В то же время многие больные нуждаются в сохранении органа для продолжения репродуктивной функции и поэтому отказываются от радикального хирургического лечения. Но процент рецидива остается высоким, несмотря на широкие возможности реконструктивно-пластических операций.

Множественные миомы матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы встречаются в 80% случаев, единичные подбрюшинные или интерстициальные узлы — значительно реже. Подбрюшинные узлы могут быть связаны с телом матки широким основанием или расти непосредственно под брюшиной и быть связаны с маткой только ножкой. Причем такие узлы легко подвергаются перекручиванию, т.к. очень подвижны. Чаще всего у больных с миомой матки встречаются подслизистые узлы, которые тоже могут быть связаны с телом матки широким основанием или иметь ножку. В теле матки миома развивается в 95% случаев, а в шейке матки — в 5% (Vercellini A., et al., 1999).

Миома матки может возникнуть у женщин начиная с периода половой зрелости и до постменопаузы, но в последнее время нередко развивается в возрасте 20—25 лет. Это связано с тем, что у женщин данного возраста преобладает фон, как правило, отягощен различными инфекционными заболеваниями, нарушающими гомеостаз организ-

ма. Применение стимуляторов овуляции при лечении бесплодия, возможно, играет определенную роль в развитии миомы матки.

Диагностика миомы матки. При проведении бимануального исследования пальпируются плотные, чаще подвижные, опухоли, с гладкой наружной поверхностью, иногда с множественными узлами. При подозрении на подслизистую миому матки проводят гистеросальпингографию или гистероскопию. Одновременно можно произвести биопсию эндометрия, которая важна для диагностики гиперпластических процес-

сов (гиперплазии эндометрия, полипов и т.д.). Важное значение при постановке диагноза имеют сбор анамнеза, клинических данных (характер нарушения менструального цикла). Перед тем как назначать консервативное лечение миомы матки, необходимо исключить субмукозную миому, узловатую форму аденомиоза, опухоли яичников, рак тела матки. Необходимо с осторожностью ставить диагноз миомы матки в постменопаузальном периоде, т.к. рост миомы матки в этом возрасте связан либо с патологией яичников, либо со злокачественным процессом в эндометрии. Обычно миомы матки растут медленно. Быстрый рост размеров опухоли может свидетельствовать о наличии саркомы, хотя это происходит редко.

Боли схваткообразного характера обычно возникают при миоме матки с центрипентальным ростом и подслизистым расположением узла. При неосложненных миомах боль выражена слабо, но при появлении осложнений в виде некроза, перекручивания ножки миоматозного узла, спаек с тазовой брюшиной, а также при воспалительных процессах придатков матки боли являются основным симптомом заболевания (Селезнева Н.Д., 1990).

Для диагностики миомы матки назначают УЗИ, КТ и МРТ. Причем самым распространенным методом является УЗИ, а КТ и МРТ, из-за высокой стоимости, используются реже. В последние годы для диагностики и лечения миомы матки часто используют лапароскопию. Ее также проводят при дифференциальной диагностике миомы и опухоли яичника и для распознавания изменений в миоматозных узлах, т.к. при их наличии противопоказано проведение консервативной терапии.

Лечение миомы матки может быть консервативным, оперативным и комбинированным.

Консервативное лечение. Цель назначения консервативного лечения миомы матки — затормозить рост опухоли и предотвратить развитие в ней вторичных изменений.

■ **От 30 до 50% пациенток с миомой матки страдают анемией в результате менструальной кровопотери или метроррагии.**

Для мамы
и её солнышка!



Мультивитаминный комплекс
для готовящихся к беременности, беременных
и кормящих грудью женщин

Почему Centrum Матерна?

- Полноценный мультивитаминный комплекс идеально восполняет недостающие элементы, важные для будущей мамы и малыша.
- Содержит 2 мг бета-каротина, который трансформируется в организме женщины в витамин А без риска передозировки.
- Содержит 400 мкг фолиевой кислоты, которая важна для нормального клеточного роста и развития плода.
- Содержит 200 мкг йода, который важен для неврологического развития плода.
- Улучшенный состав: 20 витаминов, минералов и микроэлементов сбалансированы в 1 таблетке.

Wyeth®

ООО «Вайет», Россия, г. Москва,
109004, ул. Станиславского д.21 стр.2
Тел.: +7 (495) 642 80 03
Факс: +7 (495) 641 16 15
E-mail: russia_otc@wyeth.com

Всего 1 таблетка – каждый день!

Показаниями к консервативной терапии являются:

- наличие опухоли менее 12 недель беременности;
- интерстициальное и субсерозное (на широком основании) расположение узла (узлов);
- отсутствие мено- и метроррагий и выраженного болевого синдрома;
- сопутствующие экстрагенитальные заболевания, при которых противопоказано оперативное лечение.

Гормональные препараты (гестагены), приводящие к снижению митотической активности клеток опухоли, что способствует торможению ее роста, являются основой консервативной терапии миомы матки. Раньше для этой цели широко применяли норэтистерон (норколут), а в последние годы — дидрогестерон (дюфастон) 10 мг/сут или прогестерон (утрожестан) по 100 мг 2—3 раза в сутки перорально или интравагинально, с 5-го по 25-й день цикла в течение 5—6 месяцев. Применение гестагенов наиболее эффективно тормозит рост миом размером не более 8 недель беременности.

По данным большого количества исследований в пре- и постменопаузальном периоде положительное воздействие на вегетососудистые проявления постменопаузального синдрома, при отсутствии нежелательного воздействия на состояние миомы матки и молочных желез, оказывает тиболон (лививал) (Fedele L., et al., 2000).

Для лечения миомы матки начиная с конца 70-х — начала 80-х годов назначают даназол в дозе 400

мг/сут в течение 4—6 месяцев в непрерывном режиме (Вихляева Е.М., 1994). Даназол — изоксоловое синтетическое производное 17β-этинилтестостерона, угнетающе влияет на уровень глобулина, связывающего поло-

вые гормоны (ГСПГ) в периферической крови (Вихляева Е.М., 2006). Препарат высоко активен в отношении рецепторов тестостерона и имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона. Кроме того, он подавляет выделение ГнРГ, снижая частоту пульсирующих выбросов, подавляет синтез стероидных гормонов яичников. В эндометрии даназол вступает в связь с рецепторами прогестерона и андрогенов и может вызывать подавление клеточной пролиферации и атрофию (Eldar — Geva T., 1998). В организме препарат превращается в 60 различных метаболитов, основным из которых является этинилтестостерон. По данным различных авторов, через 3 месяца после начала лечения опухоль уменьшалась в размерах, что подтверждено данными УЗИ. Подавляющее действие, оказывае-

мое даназолом на рост и размер миомы матки, объясняется антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектом препарата.

Таким образом, применение даназола сопровождается гипозаэстрогенией. Особенно выражен андрогенный эффект препарата. Поэтому в последние годы препарат для лечения миомы матки используют редко.

Гестринон (неместран) — синтетический стероидный гормон, производное 19-нортестостерона, оказывает антипрогестероновый, антигонадотропный, антиэстрогенный и выраженный андрогенный эффекты. Являясь производным нортестостерона, гестринон подавляет синтез гонадотропинов и оказывает подавляющее действие на выработку эстрадиола и прогестерона. За счет связывания рецепторов прогестерона препарат оказывает антипролиферативное действие на эндометрий и подавляет рост миоматозных узлов.

Гестринон назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6—8 месяцев. За это время происходит уменьшение размеров миомы матки на 50—80%. Однако после отмены препарата у больных репродуктивного возраста рост миомы возобновляется, а у больных перименопаузального возраста — не наблюдается (Сметник В.П. и Тумилович Л.Г., 2005). В связи с этим женщинам перименопаузального возраста гестринон назначают в качестве самостоятельного лечения, а больным репродуктивного возраста — при проведении предоперационной подготовки. В последние годы назначение препарата ограничено, т.к. он оказывает выраженный андрогенный эффект.

Различные авторы приводят данные об эффективности препарата с антиэстрогенными свойствами — ралоксифена. Ралоксифен применяли у 70 женщин в постменопаузальном периоде с миомой матки. Было проведено 12 циклов лечения по 28 дней. Препарат назначался в дозе 60 мг перорально ежедневно. Трансвагинальное УЗИ, проведенное до и через 6, 9, 12 месяцев после курса лечения, показало существенное уменьшение объема опухоли.

В 1997 г. (Damodar K., et al., 1997) применили для лечения миомы матки антипрогестаген (19-нортестостероид) — мифепристон (МИР — ФАРМ, ЗАО). Мифепристон (RU-486) — синтетический стероидный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона, блокирующий действие прогестерона на уровне рецепторов. Также препарат обладает антиандрогенной и антиглюкокортикоидной активностью. За рубежом мифепристон применяют для прерывания беременности на ранних сроках (до 49 дня от начала последней менструации) с 1980 г., а в России с 1998 г. Затем препарат стали применять для экстренной контрацепции, для расширения шейки матки при доношенной беременности при

■ От 30 до 50% пациенток с миомой матки страдают анемией в результате менструальной кровопотери или метроррагии.

подготовке к родам и для лечения миомы матки. В последние годы считают, что ведущая роль в патогенезе миомы матки принадлежит прогестерону. Следовательно, применение мифепристона как блокатора прогестероновых рецепторов может привести к торможению роста опухоли и уменьшению размеров миоматозных узлов и матки (Murphy A.Q.A., et al., 1993; 1995; Kettel L.M., et al., 1996).

До настоящего времени не установлен механизм угнетающего действия мифепристона на миому матки, но есть предположения, что препарат эффективен при прогестеронзависимых опухолях (Самойлова Т.Е. и соавт., 2004). При приеме мифепристона в дозе 50 мг/день на протяжении 3 месяцев отмечается уменьшение размеров миомы матки на 49%. При этом у больных наступает аменорея и уменьшается уровень рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в миоматозных узлах. По

данным этих авторов, мифепристон хорошо переносится больными, побочные эффекты в виде приливов средней выраженности наблюдаются редко. При применении препарата в течение 3 месяцев не наблюдается изменения уровня эстрогенов и минеральной плотности костной ткани позвоночника и бедра. Максимальная продолжительность терапии составляет 6 месяцев. При возникновении рецидивов возможно повторение лечения.

Самойлова Т.Е. и соавт. (2004) отметили уменьшение размеров матки на 10–25%, миоматозных узлов от 20 до 40% после проведения адьювантной терапии мифепристомом у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки. У них наблюдалось значительное, на 35–40%, снижение кровотока в миоматозных узлах как в капсуле, так и в паренхиме. Состояние молочных желез на фоне лечения оставалось без изменений. У всех пациенток в период лечения менструации отсутствовали. Значимые побочные эффекты не наблюдались. У некоторых больных отсутствовал положительный эффект, что указывает на ведущую роль прогестерона в развитии у них миомы матки. Исходя из полученных данных, авторы рекомендуют использовать мифепристон при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

В последнее время для лечения миомы матки успешно применяются препараты, в т.ч. аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, обладающие более высокой биологической активностью по сравнению с эндогенным соединением, блокирующие гонадотропную функцию гипофиза, тормозящие

рост и вызывающие уменьшение размеров опухоли при временном и обратимом подавлении функции яичников. В 1983 г. М. Fillicori впервые сообщил об успешном применении а-ГнРГ при лечении миомы матки. Чаще всего для лечения миомы матки и эндометриоза применяют пролонгированные формы а-ГнРГ (диферелин), которые вводятся внутримышечно в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Курс лечения составляет 4–6 месяцев.

Диферелин применяли у 17 женщин с миомой матки в возрасте 25–48 лет (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2005). Длительность появления симпто-

мов миомы матки: боли, дисменореи, диспареунии, вагинальные кровотечения, составляла от нескольких месяцев до 15 лет. У 5 больных отмечалось бесплодие, у 4 из них — первичное и у одной — вторичное. В 3 случаях бесплодие являлось единственной жалобой. Длительность infertilityности

составляла от 2 до 7 лет. Миоматозные узлы локализовались межмышечно и субсерозно, диаметр их колебался от 3 до 8 см.

До и во время лечения проводился контроль уровня эстрадиола (Е2), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. После первой инъекции у всех больных отмечалась транзиторная фаза начальной стимуляции, а затем уровень эстрадиола поддерживался ниже 90 пмоль/л. У некоторых больных в течение первого месяца лечения отмечалась безболезненная метроррагия. После 3-й инъекции препарата у всех пациенток установилась аменорея.

У всех пациенток отмечались «приливы», у 12 наблюдалась сухость влагалища, у 8 — преходящая головная боль, умеренная бессонница и эмоциональная лабильность, у 6 — было снижено либидо. В 7 случаях произошло увеличение массы тела на 1–3 кг. Все побочные эффекты являлись вторичными, были обусловлены выключением эстрогенной функции яичников и не потребовали досрочного прерывания лечения.

Назначение эстрогенов одновременно с применением диферелина, в целях снижения интенсивности проявления побочных эффектов, препятствует наступлению лечебного эффекта а-ГнРГ — уменьшению миоматозных узлов и связанных с ними симптомов.

Объем миомы матки на фоне лечения а-ГнРГ, по данным многочисленных исследований, уменьшается в среднем на 50%, при этом положительные результаты зависят от содержания эстрогенных ре-

■ **Для миомы матки небольших размеров характерно бессимптомное течение.**

■ **В 80% случаев встречаются множественные миомы матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы.**

цепторов в ткани опухоли и миометрия (Friedman A.J., et al., 1992). Изучение особенностей маточного кровотока при доплерометрии показало, что на фоне снижения кровотока и индекса резистентности в маточных артериях происходит уменьшение размеров опухоли (Kuhlmann M., et al., 1997).

На фоне лечения диферелином, по результатам наших исследований, у 15 пациенток наблюдалось уменьшение объема матки и диаметра миоматозных узлов. У 2 пациенток (с миоматозными узлами более 8 см в диаметре) размеры узлов не изменились. Наибольшего уменьшения размеров удалось достигнуть у больных с диаметром узлов менее 8 см: после окончания лечения диферелином диаметр миоматозных узлов достигал от 30 до 90% от первоначального размера. Наибольшее уменьшение диаметра узлов наблюдалось после третьей инъекции а-ГнРГ.

В течение 3—4,5 месяцев после последней инъекции препарата возобновился менструальный цикл. Во всех случаях первые после прекращения лечения менструации были безболезненными. Последующие циклы были регулярными.

У 16 больных в течение 8—15 месяцев после окончания лечения диферелином отмечалось отсутствие клинических данных, подтвержденное УЗИ, что расценивали как излечение. У одной больной через 8 месяцев после прекращения терапии диферелином возобновились боли в нижних отделах живота и нарушился менструальный цикл. У этой больной имелась множественная миома матки на фоне эндометриоза, подтвержденного во время лапароскопической операции. У двух больных после окончания лечения диферелином наступила беременность.

В работах некоторых авторов показано, что у женщин репродуктивного возраста при назначении а-ГнРГ в качестве монотерапии миомы матки уже через 4—8 месяцев после окончания терапии происходит возвращение исходных размеров опухоли (Вихляева Е.М., 1997; Кулаков и соавт., 1997; Савицкий В.Г., Савицкий А.Г., 2000). Вероятность возникновения рецидива миомы наиболее высока у больных с неудаленными миоматозными узлами, т.к. после восстановления функции яичников наблюдается рост миоматозных узлов. Частота рецидивов составляет 27—35% (Friedman A.J., et al., 1993).

Во время проведения наших исследований рецидив миомы матки наступил лишь в одном случае, что, возможно, объясняется малым количеством наблюдений. Проведенное лечение позволило нам избежать оперативного вмешательства более чем у половины больных.

■ В теле матки миома развивается в 95% случаев, а в шейке матки — в 5%.

В последнее время для создания благоприятных условий для хирургического вмешательства в предоперационном периоде проводят комбинированное лечение миомы матки с использованием аналогов ГнРГ. Назначение перед операцией диферелина оправдано при энуклеации больших межмышечных миоматозных узлов и узлов, расположенных вблизи сосудистых пучков и трубных углов (Волков Н.И. и соавт., 2002). Определенные сложности, по данным этих же авторов, возникают при проведении лапароскопической миомэктомии у больных с множественной

миомой матки при наличии нескольких узлов небольших размеров, особенно интестициальной локализации. Назначение диферелина таким больным нередко затрудняет проведение ультразвуковой и интраоперационной диагностики.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона можно использовать для подготовки к оперативному вмешательству при больших размерах миомы матки. Это позволяет произвести операцию лапароскопическим доступом, избежать технических трудностей, снизить кровопотерю и улучшить течение послеоперационного периода.

Радикальные методы лечения в виде ампутации или экстирпации матки рекомендуются при растущей миоме матки у женщин постменопаузального возраста.

Данные многочисленных наблюдений свидетельствуют, что если пациентки вступают в менопаузу во время или через 4—6 месяцев после проведения терапии диферелином, объем матки уменьшается на 70% и необходимость в оперативном лечении отпадает. У многих женщин после лечения наблюдается восстановление исходных размеров матки и миоматозных узлов. Но, как показали наши исследования, применение пролонгированных прогестагенов предотвращает развитие рецидива эндометриоза и поддерживает и усиливает эффект, достигнутый при лечении диферелином.

Из-за частых рецидивов после отмены препарата у женщин репродуктивного возраста а-ГнРГ применяют в основном для предоперационной подготовки. После проведения терапии в течение 2—3 месяцев наблюдается значительное уменьшение объема матки и миоматозных узлов, что позволяет произвести консервативную миомэктомию, гистерэктомию влагалищным доступом или лапароскопическим методом. За счет уменьшения васкуляризации миоматозных узлов и интраоперационной кровопотери, а также улучшения предоперационных гематологических показателей, наступающего в результате медикаментозной кастрации и аменореи, удается избежать гемотрансфузии.

При лечении бесплодия и невынашивания беременности, обусловленных миомой матки, аналоги GnRH способствуют быстрому уменьшению миомы и снижению кровоснабжения узлов, что облегчает проведение миомэктомии.

Усилить эффект диферелина и обойтись без оперативного вмешательства позволяет применение мирены.

Таким образом, остается высоким процент развития рецидивов после проведения консервативных и органосохраняющих оперативных методов лечения миомы матки. Поэтому в настоящее время разработка метода противорецидивной терапии является одной из важных задач. Для этой цели используют внутриматочную систему — мирену, которая содержит препарат пролонгированного действия — левоноргестрел. Высокая эффективность препарата мирена при лечении меноррагий подтверждена результатами многочисленных исследований. Мирену применяли у 115 больных с миомой матки, имеющих от 1 до 5 миоматозных узлов интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации (Тихомиров А.Л. и Залеева Е.В., 2005). После проведения трехлетнего исследования были отмечены стойкая стабилизация или уменьшение размеров миомы матки и миоматозных узлов. Через 3—6 месяцев применения мирены у всех пациенток с наличием меноррагии, а также патологии эндометрия в виде железистой и железисто-кистозной гиперплазии наблюдалась олигоменорея или аменорея. У всех обследованных больных не было отмечено случаев рецидива патологии эндометрия. На основании полученных данных авторы сделали следующий вывод: в качестве самостоятельной терапии мирену можно назначать больным с небольшими размерами узлов миомы матки или применять в качестве дополнительного средства после проведения курса гормональной абляции или консервативной миомэктомии.

Многие авторы (Помогалова Е.В., 2005; Ibrahim M., Kocut A., 2005) проводили исследования, посвященные применению мирены для лечения миомы матки и меноррагий, обусловленных железистой гиперплазией эндометрия, эндометриозом, миомой небольших размеров. Исходя из результатов исследований, все они указывают на стабилизацию роста миоматозных узлов (небольших размеров), что, в свою очередь, является этапом консервативной комплексной терапии этой патологии. С первых же месяцев применения мирены снижается объем менструальной кровопотери и продолжительность менструаций.

В 1993 г. появились сообщения о применении для лечения миомы матки новой группы препаратов — антиGnRH (Kettel L.M., et al., 1993). Эти препараты блокируют рецепторы эндогенных гонадот-

ропинов без фазы непродолжительной стимуляции, за счет чего эффект наступает в течение нескольких часов. Уже через 14—28 дней после начала лечения происходит максимальное уменьшение размеров опухоли, а после прекращения лечения быстро восстанавливается функция яичников (Felderbaum R.E., et al., 1996).

К этой группе препаратов относится цетрореликс. Препарат вводят на 2 день менструального цикла в дозе 60 мг, затем на 21—28 день менструального цикла. При применении этого препарата необходимо контролировать уровень эстрадиола и УЗИ в динамике.

По данным разных авторов, патогенетически обоснованным этапом лечения является консервативная миомэктомия, приводящая к удалению эстрогенпотребляющего субстрата (Вихляева Е.М., 1994). После удаления миоматозных узлов локальный гормональный гомеостаз нормализуется и происходит обратное развитие патологических изменений в репродуктивной системе женщины (Вихляева Е.М., 1997; Кулаков В.И. и соавт., 1997; Савицкий В.Г., Савицкий А.Г., 2000).

Хирургическое лечение. Показаниями к оперативному лечению являются:

- большие размеры миомы матки (более 12 недель беременности), даже при отсутствии жалоб. Опухоли такого размера сдавливают соседние органы и нарушают анатомические взаимоотношения в малом тазе и в брюшной полости, часто сопровождаются нарушением функции почек;
- сочетание миомы матки с опухолями яичников;
- быстрый рост опухоли;
- подбрюшинный узел на ножке. В таких случаях возможен перекрут ножки, что требует срочного оперативного вмешательства;
- некроз миоматозного узла, обусловленный нарушением питания опухоли;
- субмукозное, а также интерстициальное расположение узла с центрипетальным ростом. Такие миомы вызывают обильные кровотечения и приводят к резкой анемизации больной. В данном случае больные нуждаются в срочном оперативном вмешательстве, если даже опухоль небольшая;
- интралигаментарное расположение узлов миомы, приводящее к появлению болей в результате сдавления нервных сплетений;
- шеечные узлы миомы матки, исходящие из влагалищной части шейки матки;
- выраженное нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии, вызывающее анемию. При этом необходимо уточнить состояние эндометрия, т.к. часто встречается сочетание миомы матки и рака эндометрия.

Как правило, хирургическое лечение в виде миомэктомии или гистерэктомии требуется про-

водить при наличии выраженных симптомов (меноррагии, боли, ощущение тяжести внизу живота) и объемзависимых симптомов, связанных со сдавливанием миомой окружающих тканей и органов. Причем операция гистерэктомии хорошо освоена, очень эффективна, но после нее женщины переживают тяжелую психологическую травму, т.к. лишаются возможности забеременеть. В случае же проведения лапароскопической или гистероскопической миомэктомии репродуктивная функция у женщины может быть сохранена. Однако в 15–25% случаев возникают рецидивы, т.к. затрагивается лишь определенная часть матки, поэтому требуется проведение повторной операции. Кроме того, при проведении указанных операций могут возникнуть серьезные осложнения.

Эмболизация маточных артерий, которая является минимально инвазивной процедурой, является альтернативой хирургическим методам лечения миомы матки (миомэктомии, гистерэктомии). Данная операция проводится под флюороскопическим контролем по ангиографической технике.

В качестве метода остановки послеродовых кровотечений методика эмболизации маточных артерий применяется в медицине более 20 лет. В 1990 г. во Франции Jacques Ravina, применяя эмболизацию маточных артерий в качестве подготовительного этапа перед гистерэктомией, отметил, что у некоторых больных после проведения эмболизации проходили беспокоившие их симптомы и исчезала необходимость в самой операции. Поэтому он предложил применять эмболизацию маточных артерий в качестве самостоятельного метода лечения.

Показаниями к выполнению эмболизации маточных артерий являются:

- наличие множественных миоматозных узлов;
- массивные маточные кровотечения;
- наличие болевого синдрома или синдрома сдавления смежных органов и тканей.

Процедура выполняется под местной анестезией с назначением седативных средств. Посредством пункции бедренных артерий осуществляется доступ к маточным артериям, под контролем флюороскопии в сосуды миомы медленно вводят частицы поливинилалкоголя, которые, двигаясь с током крови, заклинивают просвет сосудов. Затем окклюдзируют обе маточные артерии, после чего делают ангиограмму. После эмболизации кровоток по сосудам опухоли прекращается, а в маточных артериях наблюдается медленный остаточный кровоток. Нормальные миометриальные ветви маточных артерий остаются проходимыми. Продолжительность процедуры составляет от 20 мин до 1 часа.

Противопоказаниями для выполнения данного вмешательства являются значительный размер опухоли (до размеров матки при сроке беременности более 25 недель), наличие узлов на ножке и подслизистых узлов диаметром более 5 см.

В течение нескольких недель или месяцев после эмболизации маточных артерий возникает ишемическая дистрофия миомы и ее последующая дегенерация. В среднем миома матки, по данным многочисленных исследований, за 3 месяца уменьшается в объеме на 43%, в течение 1 года — на 65%. Объем матки в течение 3 месяцев уменьшается на 34%. В 86–96% случаев исчезают или уменьшаются симптомы, обусловленные миомой матки. По данным МРТ успешно пролеченная миома не рецидивировала (Ravina J.H., et al., 1997). После двусторонней эмболизации маточных артерий через 6 месяцев среднее уменьшение объема миомы матки было достигнуто у 50% женщин, величина кровопотери уменьшилась у 62%, интенсивность болевых ощущений — у 70%, чувство тяжести внизу живота — у 61% больных. После проведения процедуры необходимо интенсивное наблюдение за больными в течение 6 часов, т.к. у большинства пациенток после процедуры наблюдаются боли в тазовой области, тошнота, иногда повышение температуры тела. В течение 6–8 часов после процедуры может сохраняться умеренно выраженная боль, которая обычно проходит на следующий день, поэтому больных, как правило, оставляют в клинике до следующего утра. В последующие несколько дней могут наблюдаться спастические боли, утомляемость, в некоторых случаях — лихорадка. Обычно все эти симптомы проходят в течение 4–5 дней и через неделю больные возвращаются к активной жизни. Примерно в 0,5% случаев после проведения процедуры возникают отдаленные осложнения — ишемические повреждения матки, которые могут потребовать выполнения гистерэктомии. Есть сообщения о единичных случаях пиометрии, потребовавших проведения гистерэктомии. Также могут возникнуть менее тяжелые инфекционные осложнения, для лечения которых назначают антибиотики. В редких случаях происходит снижение функции яичников. У 1–5% пациенток после процедуры эмболизации маточных артерий наступала аменорея, но все они были в возрасте наступления менопаузы. Повреждения других тазовых органов при проведении процедуры не описаны.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наши представления о патогенезе развития миомы матки расширились. В результате появились новые эффективные методы лечения данной патологии, способствующие по-

давлению гонадотропной функции гипофиза и вызывающие временное и обратимое торможение функции яичников.

Для лечения миомы матки в виде монотерапии, а также в комбинированном лечении с целью подготовки к оперативному вмешательству успешно используют аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. Одновременно с этим начинают применять препарат антипрогестеронового действия — ми-

фепристон. Проводится оценка результатов лечения миомы матки путем эмболизации маточных артерий. Средства, подавляющие действие специфических факторов роста и цитокинов, оказывающие лечебный эффект на миому матки путем стимуляции апоптоза и подавления пролиферации и неоангиогенеза, находятся на стадии изучения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца, 1982.— 300 с.
2. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Самедова Н.Ч. К механизму лечебного эффекта Норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндо-и миометрия у женщин репродуктивного возраста //Вопр.онк. — 1990.— №6.— С. 683—689.
3. Вихляева Е.М.// Агонисты гонадолиберина: теория и практика.М., 1994.
4. Вихляева Е.М.//Вестн.Рос.ассоц. акуш.гин. — 1997.—№3 — С. 21—23.
5. Вихляева Е.М.//Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: ООО «МИА», 2006. — 784 с.
6. Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е. Эффективность диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки.//Акуш.гинекол. — 2002. — №3. — С. 49 — 50.
7. Козаченко А.В., Ландеховский Ю.Д., Кондриков Н.И. и др. Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии // Акуш.гинекол. — 1995.— №6.— С. 34—36.
8. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И.// Пробл.репрод. — 1997.— №3.— С. 34—37.
9. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона при гормонально зависимых заболеваниях.М.: Москва.— 27 с.
10. Помоголова Е.В. Терапевтические аспекты использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы «Мирена» // Русский мед. журнал. — 2005. — т. 13.— №14 (238).— С. 18—21.
11. Савицкий В.Г., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетическая терапия).— СПб, 2000.— С. 90—139.
12. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкаль Т.С. Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки //Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической докринологии. (Москва: 14—17 сентября 2004 года). — 2004.
13. Селезнева Н.Д. Оперативная гинекология (руководство). — М.: Медицина. — 1990. — С. 463.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г.Неоперативная гинекология. М.: МИА.— 2005. — 629 с.
15. Тихомиров А.Л., Залесова Е.В. Применение левоноргестрел — рилизинг системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. — 2005.— т. 7. — №1.— С. 49—51.
16. Andersen J. Factors in fibroid growth // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol.12. — № 2. — P. 225—243.
17. Damodar K. Mahajan, Ph.D. Steve N., London M.D.// Fertil.Steril. — 1997. — P. 967— 976.
18. Dixon D., He., Haseman J.K.// Environ Health Perspect. — 2000. — vol. 108 (S5). — P. 795—802.
19. Eldar-geva T. Other medical management of uterine fibroids // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.— 1998. — Vol.12. — №2.— P. 269—288.
20. Fedele L., Bianchi S., Rafielli R. et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas// Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2000.— Vol.88 . — №1. — P. 91—94.
21. Filicori M.D., Hall D.A., Loughlin J.S. et al. A conservative approach of the management of uterine leiomyomata: pituitary desensitization by a luteinizing hormone — releasing hormone analogue // Amer.J. Obstet.. Gynaecol. — 1983. — Vol. 147. — P. 726—727.
22. Friedman A.J., Daly M., Juneau Norcross M. et al. Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin— releasing hormone agonist// Fertil. Steril. — 1992. — 58.— P. 413—415.
23. Ibraheim M., Ikomi A. An evaluation of troublesome intermenstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG IUS // Obstet. Gynecol. — 2005. — 25.— P. 384— 385.
24. Kettel L. M., Murphy A.A., Morales A.J.// Fertil.Steril. — 1993.— Vol. 60.— P. 642—645.
25. Felderbaum R.E., Reissmann T. et al.// Assist. Reprod. Genet.// 1996. — Vol. 13. — P. 216—222.
26. Kuhlman M., Gartner A., Schindler E.M. et al.// Gynaecol. Endocrinol.— 1997.— Vol. 11. — №3.— P. 169—175.
27. Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y., et al. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis on human uterine leiomyoma // Oncology.— 1999. — Vol. 57. — Suppl.2. — P. 49—58.
28. Ozisik Y.Y., Meloni A.M., Altungos O. et al. Translocation (6:10) (p21: q22) in uterine leiomyomas.// Cancer Genet. Cytogenet. — 1995. — 2,79. — P. 136—138.
29. Ravina J.H., et al.// Bull. Acad. Nat.Med. — 1997. — Vol. 181.— P. 233—246.
30. Rein M.S.// Environ. Health. Peaspect.— 2000.— 108.— Suppl. 5. — P. 791—793.
31. Vanni R., Marras S., Schoenmakers E.F., et al. Molecular cytogenetic characterization of del (7) in two uterine leiomyoma-derived cell lines // Genes Chromosomes Cancer. — 1997. — 3. — P. 155—161.
32. Vercellini P., Zaina B., Yaylayan L. et al. Hysteroscopic myomectomy: long — term effects on menstrual pattern and fertility// Obstet.and Gynecol. — 1999. — Vol. 94. — №3. — P. 341—347.