



Медицинские аспекты здоровья женщины

Ведення вагітності та пологів
у жінок з хворобами серця
Наказ МОЗ України від 28.01.2011 р. № 42
«Про затвердження клінічного протоколу
з акушерської допомоги»

Диференційований підхід до
ведення вагітності після 41-го тижня

Сучасні погляди на проблеми
профілактики та лікування остеопорозу
Керівництво Національної асоціації
остеопорозу США



Актуальные вопросы лечения миомы матки

С.С. Леуш, д.м.н., профессор; Г.Ф. Рощина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика

Наиболее частым гинекологическим заболеванием, которое охватывает все возрастные группы женщин и не имеет единого, общепризнанного подхода в лечении, является миома матки. Миома (лейомиома [ЛМ], фибромиома матки) – моноклональное, гормоночувствительное пролиферирующее образование, состоящее из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. Как выяснилось при проведении исследований аутопсийного материала, частота встречаемости этого заболевания в популяции колеблется от 70 до 85%, что может свидетельствовать о практически бессимптомном его течении у значительной части женщин [6, 7, 18, 21]. ЛМ занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний. У женщин после 30 лет она обнаруживается в 12-35% случаев и является основным показанием к оперативному вмешательству. Также ЛМ считается одной из самых распространенных опухолей у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Миома небольших размеров (соответствующих размерам матки до 10 нед беременности) может достаточно долго находиться в стабильном состоянии. Однако при воздействии провоцирующих факторов (воспалительный процесс матки и придатков, выскабливание матки, длительное венозное полнокровие органов малого таза) она способна к быстрому увеличению в размерах (так называемый скачок роста).

В периоде менопаузы имеется несколько вариантов клинического течения ЛМ: рост, регрессия и даже полное исчезновение. Вместе с тем у 10-15% больных в первые 10 лет постменопаузального периода она может увеличиваться, ассоциируясь с гиперпластическими процессами эндометрия и пролиферативными заболеваниями яичников [6].

ЛМ развивается из мышечной ткани и содержит миоциты, клетки соединительной ткани, кровеносные сосуды, перicyты, плазматические и тучные клетки [21]. В зависимости от соотношения паренхимы и стромы происходят различные названия заболевания: миома, фибромиома, фиброма.

Многообразие клинических вариантов ЛМ (бессимптомная, малосимптомная, симптомная) обусловлено:

- локализацией узлов – субсерозные, интрамуральные, субмукозные или промежуточные варианты (рис. 1);

- размерами узлов – небольшие, средние, крупные;
- расположением узлов – дно, тело, перешеек, шейка матки;
- характером роста узлов – истинный, ложный.

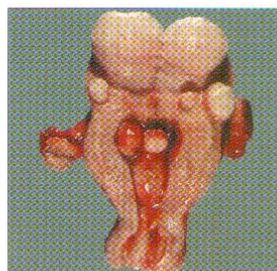


Рис. 1. ЛМ как источник кровотечения. Разноразное расположение узлов

Этиология и патогенез ЛМ

Первым и наиболее важным открытием, позволившим по-новому взглянуть на природу ЛМ, явилось обнаружение у нее свойства моноклональности. Миоматозный узел растет из одной клетки, а при наличии в матке нескольких узлов каждый из них развивается независимо друг от друга. В большинстве клинических наблюдений в миометрии вокруг тонкостенного венозного сосуда сразу закладываются несколько зачатков роста, однако дальнейший рост и развитие в микро- и макроскопический узел происходят с разной скоростью и не всегда в одно и то же время. ЛМ имеет автономный рост (аутокринный и паракринный), обусловленный воздействием факторов роста и образованием гормонально чувствительных рецепторных полей [9, 11, 12, 16]. Предполагают, что ЛМ произрастает из недифференцированной мезенхимальной клетки, расположенной в миометрии.

Существуют две теории происхождения клетки-предшественника ЛМ:

1. *Онтогенетическая теория.* Подразумевает появление дефекта клетки во время онтогенетического развития матки вследствие длительного нестабильного периода эмбриональных гладкомышечных клеток [16].

2. *Вторичная соматическая мутация.* Эта теория предполагает возможность возникновения вторичной



соматической мутации в нормальной клетке миометрия и образование клетки-предшественника ЛМ. Тот факт, что согласно патологоанатомическим исследованиям распространенность этого заболевания достигает 85%, позволяет считать вторую теорию происхождения клетки-предшественника более очевидной [14, 19, 22].

Морфологические особенности ЛМ [6, 7]:

- простая ЛМ характеризуется преобладанием соединительнотканного компонента;
- пролиферирующая ЛМ содержит больше мышечных элементов чем простая; их митотическая активность повышена, хотя атипия не выявляется;
- псевдокапсула ЛМ состоит из миоцитов и соединительнотканых клеток в интрамуральных узлах, в субсерозных и субмукозных – находится частично слизистая оболочка или брюшина.

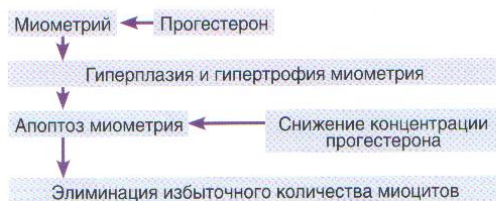
Как у всякого растущего образования, процесс роста и развития ЛМ сопровождается неангиогенезом. Однако новообразованные сосуды отличаются от нормальных – имеют синусоидный характер с низкорезистентным кровотоком. В самой опухоли сосудов мало, основное их количество находится в капсуле. Еще одной особенностью ЛМ является отсутствие в ней лимфатических сосудов и нервных окончаний.

Несмотря на то что митотическая активность ЛМ, как правило, низкая, ее клетки экспрессируют онкобелки пролиферации (Ki-67) и онкобелки, снижающие процесс апоптоза (bcl-2, bax).

Необходимо отметить тот факт, что в каждом овуляторном менструальном цикле (МЦ), в пролиферативной фазе на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста (EGF, TGF-β, bFGF и др.) [8, 12, 13]. После овуляции под воздействием прогестерона желтого тела происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия.

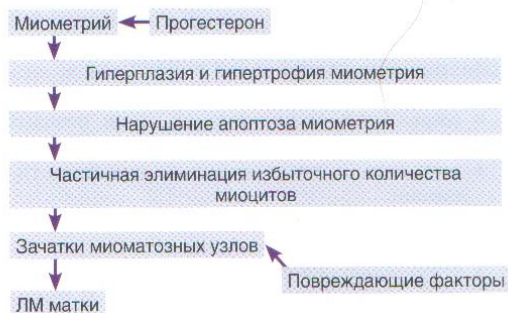
Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное, за счет экспрессии различных факторов роста [8, 23, 25, 26]. Гиперплазия и гипертрофия миометрия происходят равномерно (схема 1). Это, в частности, реализуется за счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В). А-тип рецепторов является блокирующим, а В-тип – эффективным. Равномерное распределение этих рецепторов обеспечивает равномерное увеличение тка-

Схема 1. Физиологическое влияние на миометрий



ни миометрия [25]. В том случае, если в данном МЦ беременность не наступила, желтое тело угасает, концентрация прогестерона в крови снижается и пролиферативная активность миометрия затормаживается, что по времени совпадает с моментом менструации. В ткани миометрия активизируются процессы апоптоза, происходит элиминация избыточного количества гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размере от цикла к циклу.

Схема 2. Патогенез развития ЛМ



Согласно теории вторичной соматической мутации, в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых процесс апоптоза нарушается, и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов (схема 2). Развитие опухоли от «зачатка роста», микроскопического узелка без признаков клеточной дифференцировки, до макроскопического узла, которое можно определить при бимануальном исследовании или с помощью УЗИ, занимает в среднем пять лет. Анализ анамнестических данных показывает, что начало возникновения узлов ЛМ приходится на 30-летний возраст, когда накапливаются соматические, гинекологические заболевания и нейроэндокринные нарушения. Такое суммирование патологических факторов вызывало соматическую мутацию клеток.

Повреждающие факторы, инициирующие и/или поддерживающие рост ЛМ [1, 6]:

- воспалительный процесс – воспаление матки и придатков, инициированное внутриклеточными микроорганизмами (по данным ВОЗ, вирусы, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, а также их ассоциации);
- ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации (дисменорея);
- травматическое воздействие вследствие кюретажа – два аборта и более в анамнезе;
- очаг эндометриоза;
- отсутствие родов и лактации к 30 годам;
- длительная неадекватная контрацепция, стрессы, ультрафиолетовое облучение;
- формирование кист и кистом яичников;
- патологический климакс – скачкообразный,



слишком быстрый и ранний климакс, а также чрезмерно замедленный переход к менопаузе, поздняя менопауза;

- длительно существующие нейроэндокринные нарушения, действие факторов, стимулирующих гиперпластические и пролиферативные процессы в организме (ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена), аденомиоз.

Особое внимание необходимо акцентировать на роли хронических воспалительных заболеваний гениталий в формировании и развитии пролиферативных процессов, связанных с эндометрием и миометрием. Любое хроническое воспалительное заболевание гениталий имеет в своей основе следующие компоненты [1, 6, 14]:

- разрыхление соединительной ткани половых органов и отек;
- нарушение микроциркуляции с развитием гипоксии;
- усиление продукции коллагеновых волокон и фиброз;
- стимуляцию синтеза факторов роста (инсулиноподобного фактора роста-1 [ИПФР-1], трансформирующего фактора роста [ТФР]);
- изменение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам.

Представляет интерес участие ИПФР-1 или соматомедина в развитии ЛМ [9, 13, 16]. Его патогенетическое влияние заключается в следующем:

- ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение;
- способствует пролиферации и дифференциации гладкомышечных клеток за счет накопления в ядре ДНК, вследствие чего клетка вступает в новый митотический цикл;
- является медиатором действия соматотропного гормона на ткани;
- потенцирует влияние гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона на клетки миометрия;
- стимулирует образование рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ) в тканях;
- стимулирует синтез пролактина в тканях;
- повышает синтез андрогенов в клетках тека-ткани и стромы яичников.

Четко определены факторы, влияющие на концентрацию циркулирующего ИПФР-1 и оказывающие на него прямое воздействие. К ним прежде всего относятся: ряд гормонов (гормон роста, тироксин, инсулин), прием калорийной белковой пищи, ка-

таболические стрессорные факторы и апогехия/ *bulemia nervosa*, а также воспалительные заболевания и травмы.

Непрямое действие на концентрацию циркулирующего ИПФР-1 через гормон роста оказывают возраст, ожирение (вероятнее всего, за счет вырабатываемого адипоцитами лептина), группа гормонов (эстрогены, андрогены), физическая нагрузка и воспалительные цитокины.

На фоне воспалительного процесса, связанного с инфекциями, передающимися половым путем, усиливается синтез фосфолипазы, участвующей в образовании арахидоновой кислоты, из которой синтезируются простагландины. Простагландин E_2 является мощным индуктором ароматазы. Кроме того, простагландины обладают иммуносупрессивной активностью [1, 4, 6, 14].

Коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с ЛМ способствует детерминации определенных механизмов ее роста, а на этапе предоперационной подготовки – уменьшению количества и снижению степени выраженности осложнений воспалительного характера в послеоперационном периоде.

Существенно изменилось и понимание роли различных половых гормонов в патогенезе ЛМ. Эстрогены традиционно рассматриваются как главные стимуляторы ее роста. Действительно, в ЛМ по сравнению с нормальным миометрием содержится значительно больше эстрогенов и их рецепторов. В настоящее время доказано, что в основном рост ЛМ стимулируется прогестероном, в то время как эстрогены выполняют лишь вспомогательную роль. Между ними существует синергизм. Эти гормоны принимают участие в патогенезе ЛМ, используя противоположные пути. Кроме того, прогестерон способствует росту ЛМ, увеличивая интервал жизни клетки путем защиты ее от апоптоза. Экспрессия эстрогенных и прогестероновых рецепторов в миометрии и эндометрии в различные фазы МЦ представлены в таблице 1.

Чувствительность ЛМ и к эстрогенам, и к прогестерону высокая как в эндометрии, так и в миоматозном узле. Поэтому рост узла возможен при повышении уровней прогестерона и эстрогенов. В данном контексте следует отметить тот факт, что применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) имеет преимущества перед экзонным введением прогестерона.

Таблица 1. Экспрессия эстрогенов и прогестерона в эндометрии и миометрии в зависимости от фазы МЦ

Фазы	Эндометрий				Миометрий	
	Эстрогены		Прогестерон		Эстрогены	Прогестерон
	Железы	Строма	Железы	Строма		
Фолликулярная	Выраженная	Выраженная	Выраженная	Выраженная	Выражены	Выраженная
Поздняя лютеиновая	Слабая	Слабая	Слабая	Выраженная или умеренная	Слабая	Выраженная или умеренная

**Клиника и диагностика ЛМ**

1. Анамнез, бимануальное исследование, обследование с помощью зеркала, микробиологическое и онкоцитологическое исследование мазков, УЗИ, кольпоскопия.

2. Для уточнения диагноза – зондирование матки, диагностическое выскабливание стенок матки (используют нечасто – во избежание травматизации субмукозного узла).

3. Гистерография, гистероскопия с биопсией, лапароскопия.

Клинические проявления ЛМ обусловлены локализацией узлов, величиной опухоли, темпом ее роста и наличием осложнений (кровотечение, боль, ощущение тяжести внизу живота, бесплодие, нарушение функций смежных органов – прямой кишки и мочевого пузыря).

Клинико-ультразвуковая классификация ЛМ (Widemeersch D., Schacht E., 2002)

Тип I – один/множество мелких интрамуральных или субсерозных узлов диаметром < 3 см. Отсутствие субмукозных узлов.

Тип II – один/множество мелких интрамуральных или субсерозных узлов диаметром 3-6 см. Отсутствие субмукозных узлов.

Тип III – один/множество мелких интрамуральных или субсерозных узлов диаметром > 6 см. Отсутствие субмукозных узлов.

Тип IV – один/множество мелких интрамуральных или субсерозных узлов. Подозрение на наличие или диагностирование субмукозного узла.

Клинические проявления симптомных ЛМ:

- мено- и метроррагии;
- железодефицитная анемия;
- болевой синдром;
- симптомы сдавления смежных органов;
- бесплодие;
- патология беременности.

Функциональная морфология ЛМ обуславливает повышенную менструальную кровопотерю (при повреждении вен эндометриального сплетения), что связано со следующими особенностями:

- гипертрофией венозной системы матки;
- увеличением кровенаполнения матки;
- понижением тонуса и эластичности сосудов;
- затруднением оттока крови от матки.

При выборе метода терапии ЛМ необходимо следовать наиболее простым и понятным указаниям – метод лечения должен быть приемлем для конкретной пациентки и соответствовать ее возрасту и репродуктивным планам.

Принципы лечения ЛМ

При ЛМ показаны такие методы терапии: хирургический, фармакологический, комбинированный (сочетание фармакологического и хирургического методов) и «полухирургический» – эмболизация сосудов.

Хирургические методы лечения ЛМ:

- лапароскопическая миомэктомия (рис. 2);
- консервативная миомэктомия лапаротомным доступом (рис. 3);
- гистерорезектомиомэктомия (рис. 4, 5);
- гистерэктомия;
- суправагинальная ампутация матки.

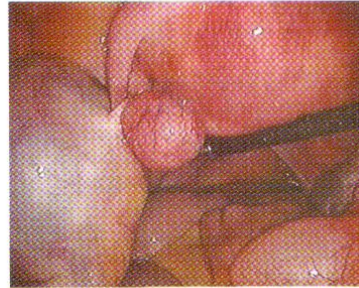


Рис. 2. Лапароскопия: вазодилатация сосудов на поверхности миоматозного узла



Рис. 3. УЗД: интрамуральный узел на широком основании



Рис. 4. Гистероскопия: узел фибромиомы. Показана гистерорезектоскопия



Рис. 5. Гистероскопия: подслизистая ЛМ



Миома матки – одна из проблем, по поводу методов терапии которой отсутствует единое, общепризнанное мнение. Совершенно недопустимо противопоставление консервативного и хирургического методов лечения.

Показания к проведению консервативной терапии:

- желание пациентки сберечь репродуктивную функцию;
- клинически – малосимптомное течение заболевания;
- размер ЛМ не более 12 нед беременности;
- интерстициальное или субсерозное (на широкой основе) расположение узла;
- сочетание ЛМ с экстрагенитальной патологией и высоким анестезиологическим и хирургическим риском.

Показаниями к консервативной миомэктомии в репродуктивном возрасте являются бесплодие и невынашивание беременности при наличии ЛМ и отсутствии других причин при данной патологии, а также симптомное течение ЛМ.

Противопоказания для консервативной миомэктомии:

- субмукозная локализация фиброматозных узлов (рис. 6);
- перешеечная локализация узла (рис. 6);
- количество узлов > 6-7;
- злокачественные новообразования эндометрия и шейки матки.



Рис. 6. Условия для консервативной миомэктомии

Показаниями для лапароскопической консервативной миомэктомии являются субсерозная и/или интерстициально-субсерозная локализация, наличие не более 3 узлов, диаметр самого большого узла не должен превышать 10 см (рис. 6). Противопоказание для такого метода лечения – множественная интрамуральная локализация фиброматозных узлов. В этом случае необходим пальпаторный поиск, осуществить который можно лишь при выполнении консервативной миомэктомии лапаротомным путем.

Принципы оперативной техники при консервативной миомэктомии включают: полное удаление узлов с минимальным количеством разрезов на матке; миомэктомию без вскрытия полости матки – профилактику синехий; послойное ушивание с использованием синтетических рассасывающихся материалов.

Исходя из многолетнего опыта выполнения данных операций в условиях клиники кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П. Л. Шупика, ушивание тканей послойно можно оспаривать. Так, при неглубоких дефектах миометрия после выполненной консервативной миомэктомии лапаротомным путем мы применяли шов по Петербургскому. Это давало возможность осуществить адекватное сопоставление краев раны, особенно в случае использования современных синтетических рассасывающихся материалов.

Вид оперативного лечения как радикального, так и консервативно-пластического определяется в зависимости от клинической картины: гистерэктомия вагинальная или абдоминальная, тотальная или субтотальная, с придатками или без них; консервативная миомэктомия узла на матке и др.

Наиболее частыми показаниями для проведения расширенного оперативного вмешательства являются:

- симптомная ЛМ (с геморрагическим и болевым синдромами, анемией, синдромом сдавления смежных органов);
- размер ЛМ, соответствующий 13-14 нед беременности и более;
- наличие субмукозного узла;
- подозрение на нарушение питания узла;
- наличие субсерозного узла на ножке (в связи с возможностью перекута узла);
- быстрый рост ЛМ (на 4-5 нед беременности за год и более) или резистентность к терапии фармакологическими препаратами;
- ЛМ в сочетании с предопухоловой патологией эндометрия и яичников, патологией придатков.

При лечении ЛМ встречаются казуистические случаи, как например в практике сотрудников кафедры акушерства и гинекологии НМАПО им. П.Л. Шупика (рис. 7). Клинически: произошел спонтанный аборт, сопровождавшийся кровотечением и лихорадкой. Опухолевый конгломерат ЛМ представлял собой «ожерелье» гигантских фиброматозных узлов, которые отодвинули матку до пупка.

Согласно Приказу МЗ Украины от 15.12.2003 г. № 582, существует перечень лекарственных средств, которые назначают для лечения миом матки (табл. 2) [2].

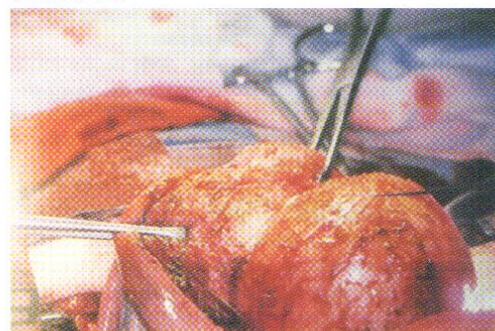


Рис. 7. Собственное наблюдение (фото из архива проф. Леуша С.С.)



Таблица 2. Лекарственные средства, используемые для терапии ЛМ

Механизм действия	Препарат
Антистрессовые препараты	
Антистрессовое действие Ноотропный эффект Улучшение микроциркуляции и обменных процессов в ЦНС с целью нормализации регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники	Ново-пассит Настойка пустырника Адаптол, гидазепам, настойка валерианы
Витамины, антиоксиданты	
Антиоксидантное действие Нормализация регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники Участие в синтезе стероидных гормонов Адаптогенное действие	Витамины В ₁ , В ₂ , В ₃ , С, Е, А, фолиевая кислота, поливитамины, гино-тардиферон
Венотоники	
Улучшение микроциркуляции Повышение венозного тонуса Улучшение функционирования дренажной системы Улучшение тканевой гидратации	Гинофорт, гинкофорт, эскузан
Иммунокорректоры, адаптогены	
Стимуляция клеточного и гуморального иммунитета Повышение неспецифической резистентности организма Повышение адаптационных возможностей организма Противовоспалительное действие Снижение продукции факторов роста	Тималин, метилурацил, препараты для системной энзимотерапии, эрбисол, протеклазид
Гестагены (при сопутствующей гиперплазии эндометрия)	
Секреторная трансформация эндометрия с целью «эндометриального компонента» локальной гормонемии Угнетение экспрессии эстрогенных рецепторов Снижение чувствительности ткани опухоли к эстрогенам Блокирование роста на уровне нодозного пролиферата	Дидрогестерон, норэтистерон, линестрелол, 17-ОПК
Антигонадотропные препараты	
Угнетение продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ Снижение стрероидогенеза в яичниках Атрофия эндометрия	Даназол
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)	
Угнетение функции гипофиза (медикаментозная менопауза) Снижение стрероидогенеза в яичниках Атрофия эндометрия Снижение синтеза факторов роста Уменьшение захвата тимидина миоцитами Блокада восприимчивости к эстрогенам и гестагенам Уменьшение клеточной пролиферации	Гозерелин, трипторелин
Внутриматочные системы (ВМС), которые выделяют гестагены	
Секреторная трансформация эндометрия с целью «эндометриального компонента» локальной гормонемии Угнетение экспрессии эстрогенных рецепторов Снижение чувствительности ткани опухоли к эстрогенам Блокирование роста на уровне нодозного пролиферата Максимальное локальное действие при минимальных системных эффектах	ВМС с левоноргестрелом
Второй этап послеоперационного медикаментозного воздействия, контрацепция у женщин с миомой матки	
Согласно критериям преэменственности ВОЗ (2009), КОК имеют критерий I (метод можно использовать) КОК оказывает стабилизирующий эффект на ЛМ при узлах диаметром до 2 см Дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать его рецепторы в матке Угнетение продукции ФСГ и ЛГ Снижение стрероидогенеза в яичниках Уменьшение клеточной пролиферации эндометрия	Новинет, Регулон



Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика в течение многих лет занимаются лечением и совершенствованием методов лечения ЛМ у пациенток различных возрастных категорий. После выполненного хирургического лечения у женщин репродуктивного возраста возникает необходимость стабилизации достигнутого лечебного эффекта и профилактики рецидивов роста ЛМ до момента наступления беременности. Рекомендации относительно сроков наступления беременности после проведенного лечения базируются на характере выполненной операции (количество и место расположения узлов) и качестве применяемого шовного материала. Современные шовные материалы рассасываются в течение 6 мес, а незначительное количество и небольшие размеры удаленных миоматозных узлов дают возможность выбрать именно такой срок реабилитации после оперативного этапа лечения. При более массивных узлах максимальный срок реабилитации и возможного наступления беременности составляет 9-12 мес от даты проведения операции. Единственная локализация узла, после удаления которого беременность может наступить в первом же МЦ, — это одиночный субсерозный миоматозный узел на ножке.

Нами многократно (с положительным эффектом) опробован следующий алгоритм лечения ЛМ у женщин репродуктивного возраста:

- консервативная миомэктомия;
- использование агонистов ГнРГ с курсом лечения 3 мес;
- использование низкодозированных КОК с дезогестрелом — препарата Новинет с курсом лечения 6-9 мес.

Задачи медикаментозного лечения миом — стабилизация роста и уменьшение размеров узлов до 2 см.

Первый этап послеоперационного медикаментозного воздействия основан на принципиальном влиянии агонистов ГнРГ. Это состояние управляемой гипогормонемии, обусловленное блокадой выработки гонадотропинов гипофиза и синтеза эстрогенов и прогестерона в яичниках. Вследствие этого происходят уменьшение размеров опухоли и редукция маточного кровотока. Кроме того, агонисты ГнРГ приводят к угнетению активности факторов роста (ИПФР-1 и эпидермального фактора роста). Уменьшение захвата тимидина миоцитами, обусловленного агонистами ГнРГ, приводит к угнетению клеточной пролиферации и снижению чувствительности опухоли к эстрогенам. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что применение агонистов ГнРГ способствует уменьшению размеров узлов до 1 см в диаметре. Это чрезвычайно важно, поскольку интраоперационно узлы такого размера могут остаться незамеченными, а в течение послеоперационного периода и до момента возможного наступления беременности — могут достаточно активно расти. Назначение агонистов ГнРГ при ЛМ

должно базироваться на строго регламентированных критериях целесообразности их применения, что отражено в инструкциях по применению этих препаратов.

Критерии целесообразности применения агонистов ГнРГ:

- неоправданным является назначение агонистов ГнРГ при наличии узлов диаметром более 4 см — при максимальном уменьшении они не смогут достигнуть клинически незначимого уровня;
- не рекомендуется использование агонистов ГнРГ более 6 мес в связи с появлением значительных побочных эффектов;
- у женщин репродуктивного возраста через 3-12 мес после окончания терапии агонистами ГнРГ возобновляется рост ЛМ.

Второй этап послеоперационного медикаментозного воздействия основан на рекомендациях ВОЗ (2004): прием КОК оказывает стабилизирующий эффект на ЛМ при узлах диаметром до 2 см. Взаимодействие прогестина в составе КОК с рецептором прогестерона функционально не идентично взаимодействию этого рецептора с эндогенным прогестероном. Вместе с тем при выборе КОК мы должны предусмотреть наиболее низкую дозу эстрогенного компонента и выбрать гестаген с избирательными свойствами.

Особое место среди гестагенов, входящих в состав КОК, занимают представители 3-го поколения, одним из которых является дезогестрел. Дезогестрел входит в состав микро- и низкодозированных КОК Новинет [24] и Регулон; имеет выраженное сродство к рецепторам прогестерона и способен ингибировать их в матке.

Принцип действия дезогестрела, входящего в состав препарата Новинет, при ЛМ:

- способность оказывать блокирующее действие на рецепторы эстрогенов и прогестерона, что доказано иммунологическими исследованиями [13, 24];
- оказание стабилизирующего воздействия на узлы диаметром до 20 мм. В них не сформированы основные метаболические порочные круги, отсутствуют локальные ферментные системы и автономная продукция соединительной ткани.

Дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать его рецепторы в матке. Иными словами, связываясь с его рецепторами, дезогестрел не дает эндогенному прогестерону реализовать свое действие на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не оказывает в полной мере всего спектра эффектов прогестерона и не вызывает выраженных пролиферативных процессов в миометрии. Все это и объясняет механизм, посредством которого оральные контрацептивы (в частности содержащие дезогестрел) оказывают профилактический эффект, поскольку прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост ЛМ [24]. Дезогестрел — это



активный прогестин. Он реализует свое действие на центральном и периферическом уровнях. Эффект на центральном уровне объясняется высоким антиовуляторным индексом (минимальная доза для подавления овуляции и синтеза гормонов), на периферическом — высоким антипролиферативным индексом и высоким сродством к прогестероновым рецепторам, возможностью взаимодействовать с двумя видами прогестероновых рецепторов — А и В [25, 26]. А-тип рецепторов — ингибитор всех стероидных гормонов — приводит к антиэстрогенному, антиминералокортикоидному и антипрогестероновому эффектам. В-тип рецепторов — активатор транскрипции гена, который кодирует прогестероновый ответ и обеспечивает действие гормона.

Согласно исследованиям А.Л. Тихомирова [6], препарат Новинет можно назначать как с целью контрацепции, так и в составе двухэтапного консервативного лечения больных ЛМ. Таким образом, согласно Медицинским критериям приемлемости для использования низкодозированных КОК (≤ 30 мкг этинилэстрадиола, ВОЗ, 2004), применение Новинета является безопасным и не вызывает стимуляции роста ЛМ.

Применение КОК с дезогестрелом (Новинет) обеспечивает следующие эффекты:

- надежную контрацепцию, профилактику инфекционного поражения матки, которое является фактором риска роста ЛМ;
- реабилитацию и профилактику при гиперпластических процессах в эндометрии после хирургического лечения;
- устранение дисгормональных нарушений и гиперэстрогении;
- стабилизирующее влияние на рост простых миом и начальных размеров узлов диаметром не более 2 см, а также на рост миоматозных узлов после терапии базисными препаратами с повышением эффективности и снижением стоимости лечения;
- значительное профилактическое действие относительно рецидивирования ЛМ.

Имеется доказательная база действия КОК при ЛМ [6, 10, 14, 18, 21, 24]. В исследование входили две группы пациенток: 843 женщины с ЛМ и 1557 — без нее. Участие большого количества исследуемых и длительность наблюдения позволили сделать следующие выводы. Во-первых, увеличение продолжительности непрерывного приема КОК препятствует прогрессивному развитию ЛМ и снижает риск их развития. Во-вторых, при длительности приема КОК в течение 5 лет риск развития ЛМ снижается на 17%, при использовании их в течение 10 лет — на 31%.

Кроме того, для повседневной практики акушеров-гинекологов чрезвычайно важны следующие рекомендации Национального института здоровья и центра контроля за заболеваемостью США (2000), касающиеся профилактических эффектов при приеме КОК.

- Снижение риска развития рака эндометрия на 50% при использовании КОК на протяжении 1 года.
- Снижение риска развития рака эндометрия на 20% в год после 2 лет приема КОК.
- Снижение риска развития рака яичников на 40% при приеме КОК на протяжении 1 года.
- Использование КОК более 5-10 лет снижает риск развития рака яичников на 80%.
- Сохранение защитного эффекта после прекращения приема в течение 15 лет по отношению к эндометрию и 10 лет по отношению к яичникам.

Выводы

1. ЛМ — одна из проблем в современной гинекологии, которой подвержены все возрастные группы женщин. При этом отсутствует единое общепризнанное мнение в отношении терапии этого заболевания. Совершенно недопустимо противопоставление консервативного и хирургического методов лечения.

2. В вопросах терапии ЛМ необходимо следовать наиболее простым и понятным указаниям — метод лечения должен быть приемлемым для конкретной пациентки, соответствовать ее возрасту и репродуктивным планам.

3. Выполнение консервативной миомэктомии с последовательным использованием в послеоперационном периоде агонистов ГнРГ и КОК является высокоэффективным методом терапии и реабилитации пациенток репродуктивного возраста с малыми размерами ЛМ.

4. Препарат Новинет можно назначать пациенткам репродуктивного возраста, после проведения консервативной миомэктомии как в целях контрацепции, так и в составе комплексной реабилитационной терапии.

Литература

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передающиеся половым путем / В.П. Адашкевич. — М., 2001. — 413 с.
2. Дубоссарская З.М. Теория и практика гинекологической эндокринологии / З.М. Дубоссарская. — 2005. — 296 с.
3. Довідник з питань репродуктивного здоров'я. — К., 2004. — 128 с.
4. Патология шейки матки и генитальные инфекции. / Под. ред. Прилепской В.Н. — М., 2008. — 363 с.
5. Стай М. Секреты репродуктивной медицины / Стай М., Роузенвэкс З. — 2006. — 447 с.
6. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и лечения миомы матки: дис. ... доктора мед. наук / А.Л. Тихомиров. — М., 1998. — 203 с.
7. Хирш Х. Оперативная гинекология / Хирш Х., Кезер О., Икм Ф. — М., 1999. — 649 с.
8. Amant F, Dorfling C.M., de Brabanter J., et al. A possible role of the cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2004. — № 83(3). — P. 234-239.



9. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas // *Semin Reprod Endocrinol.* – 1996. – № 14(3). – P. 269-282.
10. Barbieri R.L. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive // *Gynecol-Obstet-Invest.* – 1997. – № 43(4). – P. 276-277.
11. Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A.. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1994. – № 78(3). – P. 736-743.
12. Brannstrom M., Johansson B.M. et al. Characterization of an in vitro perfused rat ovary model: ovulation rate, oocyte maturation, steroidogenesis and influence of PMSG priming // *Acta Physiol. Scand.* – 1987. – № 130(1). – P. 107-114.
13. Dixon D., He H., Haseman J.K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium // *Environ Health Perspect.* – 2000. – № 108, Suppl 5. – P. 795-802.
14. Fujii S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment. // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* – 1992. – № 44(8). – P. 994-999.
15. Kikkawa F., Nawa A., Oguchi H., et al. Positive correlation between cytochrome P450 2E1 mRNA level and serum estradiol level in human uterine endometrium // *Oncology.* – 1994. – № 51(1). – P. 52-58.
16. Koutsilieris M., Elmeliani D., Frenette G., Maheux R. Leiomyoma-derived growth factors for smooth muscle cells // *In Vivo.* – 1992. – № 6(6). – P. 579-585.
17. Massart F., Becherini L., Marini F., et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas // *Med Sci Monit.* – 2003. – № 9(1). – P. 25-30.
18. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // *Fertil-Steril.* – 1998. – № 70(3). – P. 432-439.
19. Maruo T., Matsuo H., Samoto T., et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // *Steroids.* – 2000. – № 65(10-11). – P. 585-592.
20. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma // *Steroids.* – 2003. – № 68(10-13). – P. 817-824.
21. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment // *Bailliere s-Best-Pract-Res-Clin-Obstet-Gynecol.* – 1999. – № 13(2). – P. 223-238.
22. Shozu M., Sumitani H., Segawa T., et al. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuporelin acetate. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – № 86(11). – P. 5405-5411.
23. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism // *Endocrinology.* – 2000. – № 141(10). – P. 3852-3861.
24. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Progesterone receptor (PR) down-regulation and pinopodium formation in rec FSH induced cycles as compared to oral contraceptive (OC) users (Novynette, Gedeon Richter) // *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* Ljubljana. – 2000. – № 5(1). – 41 p.
25. Wu X., Wang H., Englund K., et al. Expression of progesterone receptors A and B and insulin-like growth factor-I in human myometrium and fibroids after treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue // *Fertil Steril.* – 2002. – № 78(5). – P. 985-993.
26. Zhang H., Gu M., Wang C. The expression of the receptors of estrogen, progesterone, epidermal growth factor and growth hormone in uterine adenomyosis and a comparative study after treatment with androgen // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 1999. – № 34(4). – P. 210-213.

□