

Принципы лечения миомы матки: от агонистов ГнРГ до эмболизации маточных артерий

Д.М.Лубнин, А.Л.Тихомиров

Московский государственный медико-стоматологический университет

В лекции освещены современные подходы к органосберегающему лечению больных миомой матки с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и эмболизации маточных артерий.

Ключевые слова: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, эмболизация маточных артерий, миома матки

Principles of treatment of uterine myoma: from GnRH agonists to uterine artery embolization

D.M.Lubnin, A.L.Tikhomirov

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The lecture discusses modern approaches to organ-saving treatment of patients with uterine myoma using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and uterine artery embolization.

Key words: gonadotropin-releasing hormone agonists, uterine artery embolization, uterine myoma

Миома матки по-прежнему остается актуальной проблемой гинекологии. Один из наиболее дискуссионных аспектов этой проблемы связан с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Появление в клинической практике агонистов ГнРГ в начале вызвало большие надежды, что хирургическое лечение миомы матки вскоре будет полностью заменено медикаментозным. Однако со временем радужные перспективы использования агонистов ГнРГ были развеяны результатами клинического использования препаратов. Оказалось, что не все миоматозные узлы одинаково хорошо регрессируют на фоне проводимой терапии, и, что самое неприятное, после отмены этих лекарственных средств (ЛС) в ближайшем времени наблюдается рецидив роста миоматозных узлов до их первоначальных размеров. В связи с этим, отношение к агонистам ГнРГ изменилось. Некоторые гинекологи отказались от их использования, другие – стали применять ЛС данной группы в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения интраоперационной кровопотери и облегчения удаления узлов.

Наш опыт использования агонистов ГнРГ показал, что данная группа препаратов незаслуженно получила слишком мизерную нишу своего применения. Мы накопили собствен-

ный опыт применения агонистов ГнРГ в лечении больных миомой матки.

Доказано, что мРНК рецептора ГнРГ, как и самого ГнРГ, транскрибируются как в нормальном миометрии, так и в ткани лейомиомы. Выращивание в культуре эксплантов нормального миометрия и лейомиомы выявило, что экспланты нормального миометрия растут в виде «холмов и равнин» (hills and valleys), в то время как экспланты лейомиомы образуют шаровидные агрегаты (ball-like) [23]. Анализ *in vitro* показал, что агонисты ГнРГ могут вызывать значительные морфологические изменения в структуре шаровидных агрегатов лейомиомы, но в то же время не оказывают никакого воздействия на экспланты нормального миометрия [23]. При оценке характера воздействия агонистов ГнРГ на экспрессию продуктов генов, ассоциированных с G1 фазой клеточного цикла, таких как циклин D1, циклин E, p33cdk2 и p34cdk4, было выявлено, что ГнРГ оказывают дозозависимый двухфазный эффект на экспрессию циклина E и p33cdk2 в культуре ткани из лейомиомы [31].

С помощью ФИТЦ меченных ГнРГ было показано, что ГнРГ непосредственно связывается с цитоплазматической мембраной гладко-мышечных клеток миометрия и миомы, взаимодействуя со своим специфичным рецептором [6].

ГнРГ гипоталамического происхождения довольно быстро разрушается в гипофизе и присутствует в довольно низкой концентрации в периферическом кровотоке. Поэтому мало вероятно, что гипоталамус является основным источником ГнРГ, воздействующим на рост лейомиомы в матке. Таким образом, наличие в миометрии и в миоме как мРНК рецеп-

Для корреспонденции:

Тихомиров Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 111396, Москва, Федеративный проспект, 17
Телефон: (095) 304-1111

Статья поступила 01.06.2004 г., принята к печати 19.09.2005 г.

тора ГнРГ, так и мРНК ГнРГ позволяет предполагать, что ГнРГ или ГнРГ-подобные пептиды вовлечены в аутокринную и/или паракринную регуляцию пролиферации миометрия и лейомиомы *in vivo* [6].

Как уже было отмечено, ГнРГ ингибирует дозозависимо пролиферацию клеток миомы *in vitro*, однако они не оказывают никакого эффекта на пролиферацию клеток миометрия. Подобное различие в чувствительности можно объяснить результатами исследования продуктов генов, ассоциированных с фазой G1 цикла, которые показали, что эти продукты экспрессировались в наименьшем количестве в случае, когда ткань обрабатывалась максимальной концентрацией ГнРГ. Особенно ингибировался циклин E, который является ключевым компонентом сложной группы протеинов, экспрессирующихся в фазу G1 клеточного цикла, запуская клеточный цикл через действие ассоциированных с ним киназ, таких как p33cdk2 [17].

Зависимый от дозы двухфазный эффект ГнРГ на циклин E и p33cdk2 предполагает, что ГнРГ может как стимулировать, так и ингибировать рост лейомиомы, в зависимости от концентрации ГнРГ. Другими словами, малое количество ГнРГ способно стимулировать экспрессию генов, ассоциированных с фазой G1, посредством взаимодействия с мембранными рецепторами. Однако высокое содержание ГнРГ в культуре может привести к оккупации рецепторов на клетках лейомиомы и привести к десенситизации рецептора, что, в свою очередь, приведет к уменьшению экспрессии циклина E и p33cdk2. С другой стороны, непонятно, почему ГнРГ не оказывает эффекта на экспрессию генов, ассоциированных с фазой G1 в миометрии. Есть только предположение, что клетки нормального миометрия имеют небольшой или вообще не имеют аффинитета к ГнРГ [23].

Таким образом, гладкомышечные клетки, культивированные из миометрия и лейомиомы, экспрессируют мРНК ГнРГ рецептора и ГнРГ. Их обработка агонистами ГнРГ приводит к морфологическим изменениям в шаровидных агрегатах, полученных при выращивании *in vitro* экспланта лейомиомы, а также к изменениям в экспрессии генов, ассоциированных с фазой G1 клеточного цикла. В миометрии подобные изменения отсутствуют. Эти результаты предполагают, что агонисты ГнРГ могут воздействовать на клетки лейомиомы через свои мембранные рецепторы, что приводит к уменьшению экспрессии генов циклина E и p33cdk2.

Агонисты ГнРГ также оказывают существенный эффект на экстрацеллюлярный матрикс миомы, который играет важную роль в ее росте и регрессии [11]. Ремоделирование ткани, включающее перестройку экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), регулируется совместным действием матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИММП). Так, в частности, было показано, что лейомиома экспрессирует мРНК как ММП, так и ТИММП, и их экспрессия обратно пропорционально изменяется во время роста миомы и во время регрессии, индуцированной ГнРГ агонистами.

С помощью количественной ПЦР методики было выявлено, что во время секреторной фазы менструального цикла лейомиома и миометрий содержат наибольшее количество мРНК ММП и ТИММП по сравнению с пролиферативной фазой, при этом в лейомиоме наблюдается наименьшее количество мРНК ММП-1, -2 и -3 [37].

Влияние агонистов ГнРГ приводит к общему уменьшению экспрессии мРНК ММП и ТИММП как в миометрии, так и в лейомиоме, но в лейомиоме в значительной степени уменьшается ТИММП-1 и увеличивается содержание ММП по сравнению с исходным уровнем [11].

Иммуногистохимически ММП-1, -2, -3 и -9, а также ТИММП-1 и -2 расположены в гладкомышечных клетках и лейомиомы, и миометрия, стенках артериол и в фиброблестах соединительной ткани, причем увеличение интенсивности окрашивания к ММП и уменьшение к ТИММП отмечается в миомах, подвергшихся воздействию агонистов ГнРГ. Это предполагает, что экспрессия ММП и ТИММП в лейомиоме и миометрии регулируется гормонами. Регрессия миомы, вызванная воздействием агонистов ГнРГ, сопровождается увеличением экспрессии ММП с сопутствующим уменьшением экспрессии ТИММП-1, что может обеспечивать благоприятную среду для деградации ЭЦМ.

Один из механизмов, посредством которого агонисты ГнРГ способны уменьшать в размерах миоматозные узлы, заключен в их способности активизировать процесс апоптоза [18, 26, 29]. Как было показано в проведенных исследованиях, агонисты ГнРГ активизируют апоптоз в клетках миомы матки за счет активизации Fas/FasL пути [17, 18].

Известно, что запуск апоптоза в клетке возможен посредством различных механизмов. Для активизации процесса апоптоза необходим стимул, который может поступить изнутри клетки или снаружи. Одним из наиболее изученных путей внешней активизации процесса апоптоза служит Fas/FasL путь. Fas представляет из себя мембранный рецептор, который расположен практически на всех клетках. Когда этот рецептор связывается с лигандом (FasL), в клетке запускается апоптоз.

С использованием различных методик удалось показать, что агонисты ГнРГ вызывают экспрессию FasL в ткани миоматозного узла, который, связываясь с Fas рецептором на клетках лейомиомы, вызывает процесс апоптоза. При этом отмечено, что при осуществлении этого эффекта агонисты активизируют другой внутриклеточный сигнальный путь, нежели тот, который обычно активизируется в клетках передней доли гипофиза [17, 18].

При исследованиях *in vitro* культуры клеток миомы матки удалось показать, что при добавлении агонистов ГнРГ происходят два параллельных процесса: снижение индекса метки PCNA и увеличение количества клеток, вступающих в апоптоз, при этом происходит возрастание экспрессии Fas и FasL в ткани миомы [1, 26, 29].

Таким образом, численность клеток в миоматозном узле уменьшается не только за счет угнетения пролиферации, но и посредством активизации процесса апоптоза. Осуществление этих процессов происходит вследствие прямого воздействия агонистов ГнРГ на ткань миомы.

Во время лечения агонистами ГнРГ миоматозные узлы регрессируют также за счет изменений в экспрессии различных факторов роста и их рецепторов. В результате многочисленных исследований было показано, что агонисты ГнРГ снижают в ткани миомы матки концентрации всех основных факторов роста (TGFβ, EGF, IGF I и II, PDGF, VEGF) [3, 5, 8, 15, 16, 36, 40]. Помимо этого, в процессе лечения агонистами происходит угнетение экспрессии рецепторов данных

факторов роста [9]. Однозначного мнения о механизме подобной супрессии факторов роста и их рецепторов агонистами пока нет. Можно предполагать, что подобные изменения могут быть как следствием снижения яичниковой продукции эстрогенов и прогестерона, так и результатом прямого воздействия агонистов на ткань миомы матки. Как бы то ни было, снижение концентрации всех ключевых факторов роста и их рецепторов позволяет исключить активность аутокринно-паракринных систем в миоматозном узле во время терапии агонистами ГнРГ. Однако, как отмечалось в первой главе, в миоматозном узле существует локальная ферментная система, способная производить эстрогены из андрогенов, то есть обеспечивать независимую от яичников продукцию эстрогенов, которые, не поступая в общий кровоток, утилизируются тканью миомы. Основным ферментом в этой локальной системе является ароматаза.

Принимая во внимание приведенные выше факты, исследовательскими группами была предпринята попытка выявить способность агонистов ГнРГ влиять на локальную продукцию эстрогенов в миоматозном узле [38].

Еще раз напомним, что в миоме в отличие от неизмененного миометрия, существует феномен внегонадного синтеза эстрогенов, аналогичный таковому в жировой клетчатке. Как показали исследования, в ткани миомы матки повышено содержание фермента ароматазы. Этот фермент осуществляет конверсию андростендиона в эстрадиол.

При исследовании культуры клеток лейомиомы было установлено, что они конвертируют андростендион в эстрадиол, однако концентрация андростендиона, стимулирующая рост культуры клеток, ферментировалась в крайне незначительное количество эстрадиола (около 10 нмоль/л), в то время как минимальная концентрация экзогенно введенного эстрадиола, индуцирующая деление клеток лейомиомы, составляет 100 нмоль/л. Таким образом, можно сделать вывод, что синтезирующийся в миоме эстрадиол осуществляет свой эффект аутокринно/паракринным/интракринным образом, а далеко не «эндокринным» [38].

В целом косвенным подтверждением влияния агонистов ГнРГ на локальный синтез эстрогенов является тот факт, что в условиях естественной менопаузы не происходит такого стремительного уменьшения размеров миоматозных узлов, как это отмечается уже за 12 нед применения агонистов ГнРГ, несмотря на сравнимое падение концентрации эстрадиола в крови. Кроме этого, эффективность агонистов ГнРГ сохраняется даже в ситуации, когда на фоне их применения концентрация эстрадиола в плазме крови не изменяется, а также у женщин, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняются циклические кровянистые выделения. Анализируя вышеприведенные факты, можно предположить, что развитие гипоестрогении не является обязательным фактором в регрессии миоматозных узлов. Известный вариант так называемой add-back терапии, когда с целью нивелирования побочных эффектов, обусловленных гипоестрогемией, параллельно агонистам ГнРГ назначаются малые дозы эстрогенов, что не оказывает отрицательного воздействия на эффективность проводимой терапии, также вторит приведенному умозаключению.

Что же получается? Одной из ведущих целей агонистов ГнРГ при их использовании в терапии миомы матки является

подавление синтеза ароматазы. Сошлемся на клиническое наблюдение S.E.Bulun et al. [2]. Женщине, 57 лет, после гистерэктомии с придатками матки по поводу распространенного эндометриоза были выполнены еще две лапаротомии в связи с продолжающимся выраженным болевым синдромом и билатеральной обструкцией мочеточников, приведшей к атрофии одной почки и гидронефрозу другой. Лечение с использованием производных 19-норстероидов оказалось неэффективным. Также у этой больной был выявлен эндометриоидный эксплант во влагалище размером 3 см. Молекулярные исследования данного образования выявили необычно высокое содержание мРНК гена CYP19, кодирующего ароматазу. Пациентке был проведен курс терапии анастрозолом (селективный блокатор ароматазы) в течение 9 мес. Уже по прошествии первого месяца терапии отмечено стремительное исчезновение болевого синдрома и уменьшение размеров эндометриоидного экспланта во влагалище. Концентрация эстрадиола в плазме крови за это время снизилась на 50%. Повторная биопсия эндометриоидного экспланта выявила полное отсутствие в нем мРНК гена CYP19. К 9 мес терапии это образование полностью исчезло.

Анализируя описанный выше клинический случай, можно предположить два механизма, за счет которых анастрозолу удалось проявить столь выраженный эффект. Во-первых, на фоне этого препарата существенно снизилась продукция эстрогенов в периферических тканях (кожа и жировая клетчатка), поскольку в них содержится достаточное количество ароматазы. Во-вторых, как это было показано при повторной биопсии, в эндометриоидном экспланте полностью прекратилась экспрессия гена, кодирующего ароматазу, хотя до лечения его экспрессия была более чем значительной. Безусловно, скорее всего, оба приведенных механизма участвовали в реализации эффекта, однако ключевым моментом все же является исчезновение ароматазы в очаге эндометриоза. Хотелось бы напомнить, что синтезируемые локально эстрогены являются одним из мощных индукторов синтеза простагландинов E₂, которые, в свою очередь, являются индукторами экспрессии ароматазы. Анастрозол, в отличие от препаратов других групп, разрывает этот порочный круг, тем самым реализуя свой терапевтический эффект, в то время как угнетение периферического синтеза эстрогенов и соответствующее снижение их концентрации в общем кровотоке является лишь дополнением к основному механизму.

В миоме матки, так же как и в эндометриоидных эксплантах, повышено содержание ароматазы. «Биохимия» очага эндометриоза и миоматозного узла во многом схожа, разница может заключаться лишь в количественной, а не качественной составляющей. Наблюдений терапии миомы матки с использованием блокаторов ароматазы до настоящего времени не описано. Собственно, тому есть вполне логичное объяснение – эти препараты имеют очень высокую стоимость, в основном их применяют для лечения рака молочной железы, что делает не вполне целесообразным разработку методики лечения такого сравнительно «легкого» заболевания, как миома матки, с использованием данного лекарственного средства. Рассматривая эту проблему в теоретической плоскости, можно с максимальной уверенностью утверждать, что блокаторы ароматазы вызвали бы выраженную регрессию миоматозных узлов.

Агонисты ГнРГ в меньшей степени, чем селективные блокаторы ароматазы, способны подавлять локальную продукцию эстрогенов, однако, как показывает практика, имеющей супрессии вполне достаточно. Кроме этого, у агонистов ГнРГ есть и дополнительные механизмы воздействия на миоматозные узлы.

Одним из основных факторов роста, вовлеченных в патогенез миомы матки, является трансформирующий фактор роста TGF. Он является мультифункциональным цитокином, играющим ключевую роль в осуществлении и регуляции таких механизмов, как клеточная миграция, пролиферация и дифференцировка тканей, воспалительный процесс, ремоделирование соединительной ткани и др. Избыточная продукция этого фактора роста строго ассоциирована с процессом фиброза в различных тканях. В процессе лечения больных миомой матки с использованием агонистов ГнРГ происходит существенное снижение экспрессии трансформирующего фактора роста и его рецепторов, что сопровождается уменьшением в объеме миоматозных узлов [10, 12, 30, 33]. Этот феномен является результатом прямого воздействия агонистов ГнРГ на клетки миомы матки.

TGF осуществляет свой биологический эффект на клетку посредством сложного рецепторного сигнального пути, включающего в себя мембранные рецепторы и элементы внутриклеточных проводящих путей. Одной из основных внутриклеточных сигнальных систем, «обслуживающих» TGF, является система Smad [4]. Она состоит из регуляторных компонентов (Smad1, -2, -3, -5 и -8; RSmad) обычных (Smad4) и ингибирующих (Smad6 и -7). Регуляторные компоненты системы Smad подвергаются фосфорилированию киназой активизированного мембранного рецептора TGF и затем транслоцируются в ядро клетки. Ингибиторный компонент Smad7 способен вступать в связь с мембранным рецептором TGF и препятствовать фосфорилированию регуляторных компонентов, что приводит к прерыванию дальнейшего распространения внутриклеточных сигнальных путей этого фактора роста.

Клетки миомы и нормального миометрия экспрессируют отдельные компоненты системы Smad, в частности, Smad3, -4, -7 [32, 43]. Одним из доказательств того, что TGF оказывает свой эффект на указанные клетки через систему Smad, служит обнаружение в ядрах этих клеток фосфорилированного Smad3. Smad7 изначально располагается в ядре клетки и появляется в ее цитоплазме только после активизации рецептора TGF его лигандом.

Экспрессия различных компонентов Smad-системы в клетках миомы и нормального миометрия по-разному регулируется трансформирующим фактором роста. Одним из ключевых различий является эффект TGF на ингибирующий компонент Smad7. В клетках нормального миометрия TGF увеличивает экспрессию мРНК этого компонента, в то время как в клетках миомы подобного не наблюдается [32, 43]. Однако накопление Smad7 в цитоплазме в ответ на TGF выявляется в обоих типах клеток. Активирование Smad7, вероятнее всего, является элементом в системе обратной связи, контролирующей «адекватность» эффектов трансформирующего фактора роста на клетку. Нарушение в активации Smad7 компонента, наблюдаемого в клетках миомы матки, мы предполагаем, играет одну из ролей в патогенезе описываемого заболевания.

Агонисты ГнРГ способны на локальном уровне угнетать экспрессию трансформирующего фактора роста и его рецепторов, что сопровождается регрессией миоматозных узлов [32, 43]. Проведенные исследования показали, что агонисты нарушают функционирование Smad-системы, препятствуя тем самым TGF осуществлять свои биологические эффекты. В частности, агонисты ГнРГ увеличивают в течение длительного времени содержание ингибирующего компонента Smad7 в цитоплазме клеток миомы, а концентрация расположенного в ядре клетки фосфорилированного Smad3 снижается параллельно угнетению экспрессии мембранных рецепторов TGF.

Smad-система – не единственный сигнальный путь, активируемый TGF для осуществления своих биологических эффектов. Помимо Smad, TGF активизирует MAPK, протеинкиназу C и кальций/кальмодулин, являющиеся другими системами передачи внутриклеточных сигналов [13, 25]. Интересно, что указанные выше Smad-независимые пути также активизируются с рецептора ГнРГ, то есть вовлечены в реализацию внутриклеточных сигналов ГнРГ. Этот факт может указывать на то, что активированные внутриклеточные сигналы могут пересекаться. Так, в частности, компоненты Smad-независимых сигнальных путей могут инактивировать компоненты Smad-системы, что подразумевает возможность блокировать активность TGF агонистами ГнРГ не только через Smad, но и другими путями (см. рисунок). Кроме этого, на фоне терапии агонистами ГнРГ происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста [43].

В целом, агонисты ГнРГ, оказывая свой эффект на локальном уровне, нарушают функционирование внутриклеточной системы реализации биологических эффектов факторов роста, половых гормонов и других веществ, способствующих развитию патологического процесса. Другими словами, если представлять эффекты агонистов на миоматозные узлы по принципу уровней воздействия, то описанные выше механизмы, вероятнее всего, относятся к самому «глубокому», а точнее, «молекулярному» уровню воздействия, поскольку существуют и более, скажем, «поверхностные»

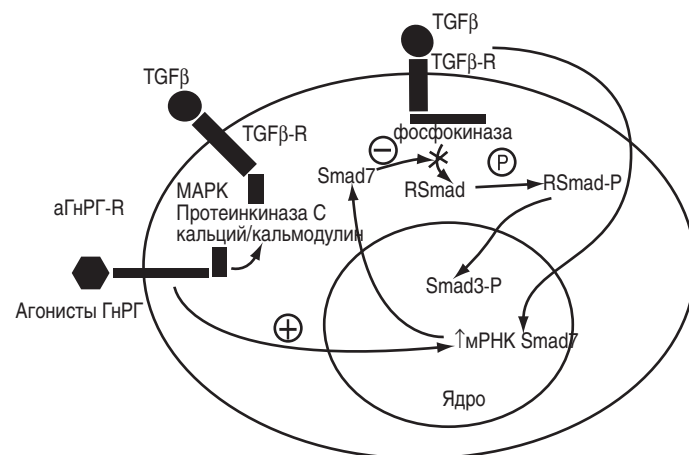


Рисунок. Схема эффекта агонистов ГнРГ на внутриклеточные сигнальные пути трансформирующего фактора роста.

уровни, к примеру, угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Когда агонисты ГнРГ были только синтезированы и апробированы в клинической практике, отношение к ним было как к чему-то революционному: впервые появился препарат, с помощью которого можно было выключить функционирование репродуктивной системы, то есть создать искусственную менопаузу. Появилось мнение, что наконец-то найдено средство, с помощью которого раз и навсегда можно будет покончить с такими заболеваниями, как миома матки и эндометриоз. Однако чем дольше применялись ЛС этой группы, тем больше появлялось поводов для разочарования. Во-первых, длительный прием препарата оказывал слишком выраженное отрицательное влияние на организм женщины, в особенности на ее костную систему. Многие пациентки не могли справляться с вегетативными расстройствами. Все это ограничило назначение лекарственных средств сроком не более 6 мес. Самым же неприятным стал тот факт, что после отмены агонистов ГнРГ в подавляющем большинстве наблюдений происходило рецидивирование заболевания: миоматозные узлы возвращались к исходным размерам и продолжали расти дальше, а клинические симптомы эндометриоза восстанавливались и даже усиливались.

Стали предприниматься попытки различными путями продлить курс лечения агонистами, нивелируя побочные эффекты. С этой целью использовались различные режимы заместительной терапии малыми дозами эстрогенов, которые не оказывали влияния на эффективность лечения. Такие схемы находили свое применение среди больных миомой матки пременопаузального возраста. Суть подобных курсов терапии заключалась в том, чтобы перевести такую женщину из искусственной менопаузы в естественную, тем самым закрепив достигнутый эффект.

В других же возрастных группах подобная схема длительного приема агонистов ГнРГ была нецелесообразной. Лечение агонистами ГнРГ и без заместительной терапии эстрогенами – достаточно дорогое занятие. Учитывая это, в молодых возрастных группах агонисты стали широко использовать короткими трехмесячными курсами в качестве предоперационной подготовки. Смысл такого предоперационного лечения заключается в том, что за этот срок миома матки уменьшается в размере, изменяется степень ее кровоснабжения за счет уменьшения просвета артериальных сосудов, вызванного гипертрофией их мышечного слоя, что приводит к более легкому в последующем вылучиванию миомы и снижению интраоперационной кровопотери. С нашей точки зрения, назначение агонистов ГнРГ до операции совершенно необосновано. Результаты рандомизированного исследования [14] убеждают, что использование агонистов ГнРГ до консервативной миомэктомии повышает риск рецидива заболевания. Это объясняется тем, что за время терапии агонистами размер маленьких миоматозных узлов становится еще меньше, и во время операции их уже просто невозможно обнаружить и, соответственно, удалить.

Теперь обратимся к сугубо практическому аспекту использования агонистов ГнРГ – какому препарату отдать предпочтение, поскольку на отечественном рынке в настоя-

щий момент есть несколько ЛС различных фирм. С самого начала отметим, что в своей практике мы использовали все имеющиеся препараты аналогов ГнРГ. Вывод один – по своей эффективности и частоте развития побочных эффектов все лекарства одинаковы – разница между ними лишь в цене и форме выпуска.

Агонисты ГнРГ так бы и остались «лекарством для богатых», если бы московская компания «Фарм-синтез» не выпустила на российский рынок препарат Бусерелин-Депо. Появление препарата Бусерелин-Депо сделало лечение агонистами ГнРГ доступным большинству пациенток. Назначение Бусерелина наконец вошло в рутинную практику врачей-гинекологов не только в крупных клиниках, но и женских консультациях.

Помимо депонированной формы, Бусерелин также выпускается в виде назального спрея. Бусерелин-спрей представляет собой удобный для применения назальный спрей, позволяющий более точно контролировать дозу вводимого ЛС и прерывать лечение в случае необходимости.

Проведенные нами клинические исследования Бусерелин-спрея показали высокую эффективность этого препарата в отношении регрессии миоматозных узлов.

Важно также отметить, что Бусерелин-спрей в меньшей степени подавляет функцию яичников, что позволяет отдавать ему предпочтение при выборе терапии у женщин в пременопаузальном периоде. Это связано с тем, что в этом возрасте имеет место физиологическое снижение функции яичников, и Бусерелин, в свою очередь, не усугубляет симптоматику, ассоциированную с гипоестрогенией.

Бусерелин-Депо нашел свое место в алгоритме комплексного консервативного лечения больных миомой матки. Он используется в качестве первого (индукционного) этапа лечения средних миоматозных узлов (от 3 до 4,5 см), за которым следует второй (стабилизационный) этап, заключающийся в назначении комбинированных оральных контрацептивов (КОК), что предотвращает рецидивирование роста миоматозных узлов после отмены агонистов ГнРГ. Наши исследования показали, что назначение агонистов ГнРГ при большем первоначальном размере узлов неэффективно, так как регрессия миоматозных узлов в данном случае выражена меньше. Кроме этого, при регрессии большого миоматозного узла его конечный размер будет больше 2–2,5 см, а такие узлы плохо контролируются приемом КОК, значит, и рецидивов роста, несмотря на прием контрацептивов, будет больше.

Кроме этого, Бусерелин-Депо используется после консервативной миомэктомии с целью подавления оставшихся зачатков роста миоматозных узлов. Курс терапии агонистами и в этом случае сменяется назначением КОК, если не планируется беременность. В качестве монотерапии агонисты применяются только в отдельных случаях у женщин в пременопаузе с целью перевести их из искусственной менопаузы в естественную.

У агонистов ГнРГ есть своя определенная ниша применения в лечении больных миомой матки. Когда агонисты ГнРГ «не справляются», на смену им приходит эмболизация маточных артерий или консервативная миомэктомия.

По сути, эмболизацию маточных артерий можно производить при любых размерах миоматозных узлов, однако в про-

цессе ее использования постепенно выделились основные показания и противопоказания к проведению этой процедуры.

Одним из обязательных условий для эффективной и, главное, безопасной эмболизации является интегрированность миоматозных узлов в матку. Другими словами, если субсерозный узел имеет тонкое основание, подвижен при бимануальном исследовании, то эмболизацию производить не следует. Это связано с тем, что большие подбрюшинные узлы на тонком основании довольно часто вовлечены в спаечный процесс с петлями кишечника, что может впоследствии привести к некрозу и перфорации стенки кишки или к кишечной непроходимости.

Наличие у больной субсерозного миоматозного узла на тонком основании не является абсолютным противопоказанием к проведению эмболизации маточных артерий. Бывают такие клинические ситуации, когда матка, измененная множеством узлов различного размера, также содержит подбрюшинный узел. Выполнение консервативной миомэктомии в подобных случаях бывает довольно затруднительным, что заставляет принимать решение о проведении ампутации матки. В то же время альтернативой может быть двухэтапное лечение, заключающееся в первоначальном проведении эмболизации маточных артерий с последующим хирургическим удалением подбрюшинного узла. Таким образом, удается сохранить матку и минимизировать хирургическую травму для пациентки.

Ранее была опубликована статья, в которой показаны результаты эмболизации маточных артерий у больных с субсерозными узлами на тонком основании [20]. По данным авторов, во всех случаях эмболизация прошла успешно, отшнуровки миоматозного узла не происходило, а регрессия размеров миоматозных узлов и матки была сравнима с обычными показателями регрессии после эмболизации маточных артерий.

Несмотря на описанные выше результаты эмболизации субсерозных узлов на тонком основании, мы считаем, что выполнять эмболизацию маточных артерий у такой категории больных нужно только в том случае, если пациентка категорически отказывается от оперативного вмешательства. Это связано с тем, что (как нами было отмечено) при эмболизации субсерозных узлов даже на толстом основании у больных длительное время (иногда до двух лет) сохраняются периодически возникающие боли в области этого узла.

Абсолютным противопоказанием для проведения эмболизации маточных артерий является наличие злокачественных или предраковых состояний гениталий.

К другим противопоказаниям к проведению эмболизации маточных артерий относят тяжелую почечную недостаточность, воспалительный процесс в органах малого таза, венозно-артериальную мальформацию, васкулиты, аллергию на контрастное вещество и неуправляемые коагулопатии.

За исключением описанных выше противопоказаний, эмболизацию маточных артерий можно проводить при любом размере узлов. С такого утверждения, собственно, и началась история этого метода. Однако сейчас уже возникает другой вопрос: «В какой ситуации эмболизация маточных артерий будет наиболее оптимальной?»

J.H.Ravina, являющийся основателем описываемой методики, в последнее время пришел к выводу, что эмболизация

маточных артерий проявляет свою максимальную эффективность в том случае, если размер наибольшего из миоматозных узлов не превышает 6 см [35]. Здесь надо оговориться, что речь идет о межмышечных и межмышечно-подбрюшинных узлах, поскольку в отношении подслизистых узлов этот предел может быть несколько другим.

Говоря о предельном в отношении эффективности размере миоматозного узла, J.H.Ravina исходил из данных, свидетельствующих о том, что максимальная редукция узла после эмболизации, составляющая 75%, наблюдается только при первоначальном размере узла, не превышающем 6 см [35]. Большие по размеру узлы уменьшаются не так значительно: к примеру, 10-сантиметровый узел сможет уменьшиться только до 5 см. В то же время в ряде случаев и такого эффекта бывает достаточно, особенно если женщина находится в пременопаузе.

Хотя в мировой литературе описаны случаи проведения эмболизации маточных артерий при размере матки, соответствующей 36 нед беременности [21, 34, 41], в нашей практике наибольший размер матки соответствовал 27 нед беременности. Эмболизация прошла успешно, и результатом пациентка осталась довольна.

Эмболизацию маточных артерий можно проводить и при наличии средних миоматозных узлов, то есть размер которых меньше 4 см. Эффект от эмболизации в данном случае будет очень хорошим, возможно даже полное исчезновение миоматозных узлов.

Предложить провести эмболизацию маточных артерий пациенткам со средними размерами узлов можно в качестве альтернативы двухэтапному лечению с использованием агонистов ГнРГ и последующим длительным приемом контрацептивов или Мирены. Некоторые женщины, желающие фактически за один день «расправиться» со своим заболеванием, могут отдать предпочтение эмболизации. Для них может быть неприемлемым столь длительный и отчасти неудобный путь, связанный с приемом таблеток, уколами и постоянным контролем за состоянием здоровья.

Еще одним вопросом, касающимся возможности проведения эмболизации маточных артерий, считается аденомиоз – состояние, очень часто сопутствующее миоме матки.

В целом ряде публикаций, посвященных эмболизации маточных артерий, указывается на то, что аденомиоз – тот фактор, вследствие которого данная методика может оказаться неэффективной [22, 24, 39]. В то же время существуют и другие публикации [7, 19, 27, 28, 42], в которых описывается высокая эффективность эмболизации маточных артерий в отношении аденомиоза. В нашей практике нам приходилось проводить эмболизацию пяти женщинам с диффузной формой аденомиоза, и во всех случаях эффект был удовлетворительным – матка уменьшалась в размере, исчезала неоднородность эхоструктуры миометрия, нормализовывалась менструальная функция и исчезали боли.

С патоморфологической точки зрения при аденомиозе, в отличие от миомы матки, имеется другая ангиоархитектоника сосудов и происходит диффузное поражение мышцы матки. Можно даже сказать, что, производя эмболизацию при аденомиозе, мы ишемизируем железистую ткань, а не узлы с порочно сформированным кровоснабжением. Подтверж-

дением тому служит ангиографическая картина, которую мы наблюдали у больных с аденомиозом. При этом в матке отсутствовали длинные извитые сосуды, идущие по периферии узлов, от которых отходят россыпью веточки в толщу миом. При аденомиозе визуализируется только диффузная капиллярная сеть. В то же время после введения эмболизата вся эта сосудистая сеть исчезает и матка выглядит обескровленной. Надо отметить, что для эмболизации аденомиоза предпочтительнее использовать малые фракции эмболизата (355–500 микрон).

Хотя данные об эффективности эмболизации маточных артерий в отношении аденомиоза еще очень ограничены, эта методика является альтернативой гистерэктомии.

Вместе с тем, эмболизация маточных артерий не является панацеей, как она стала преподноситься некоторыми радиологами, старающимися свести роль гинекологов в этом вопросе лишь к констатации факта наличия миомы матки. Медицину также называют искусством за то, что врач, как опытный реставратор, может выбрать именно те оттенки цветов, которые вернут картине первоначальный вид, видя всю палитру лечебных методов, назначить то лечение, которое является самым оптимальным.

Литература

1. Bifulco G., Miele C., Pellicano M., et al. Molecular mechanisms involved in GnRH analogue-related apoptosis for uterine leiomyomas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(1): 43–8.
2. Bulun S.E., Yang S., Fang Z., et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79(1–5): 19–25.
3. Chegini N., Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(1): 21–6.
4. Chegini N., Luo X., Ding L., Ripley D. The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 209(1–2): 9–16.
5. Chegini N., Ma C., Tang X.M., Williams R.S. Effects of GnRH analogues, «add-back» steroid therapy, antiestrogen and antiprogesterins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(12): 1071–8.
6. Chegini N., Rong H., Dou Q., et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3215–21.
7. Chen C., Liu P., Lu J., et al. Uterine arterial embolization in the treatment of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(2): 77–9.
8. De Leo V., Morgante G. Uterine fibromas and the hormonal pattern: the therapeutic considerations. *Minerva Ginecol* 1996; 48(12): 533–8.
9. Di Lieto A., De Falco M., Pollio F., et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12(2): 123–8.
10. Ding L., Xu J., Luo X., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone and transforming growth factor beta activate mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase and differentially regulate fibronectin, type I collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 expression in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5549–57.
11. Dou Q., Tarnuzzer R.W., Williams R.S., et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotropin releasing hormone agonist-induced tumour regression. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(11): 1005–14.
12. Dou Q., Zhao Y., Tarnuzzer R.W., et al. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3222–30.
13. Ellsworth B.S., Burns A.T., Escudero K.W., et al. The gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor activating sequence (GRAS) is a composite regulatory element that interacts with multiple classes of transcription factors including Smads, AP-1 and a forkhead DNA binding protein. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 206(1–2): 93–111.
14. Fedele L., Vercellini P., Bianchi S., et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(5): 393–6.
15. Gentry C.C., Okolo S.O., Fong L.F., et al. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6): 691–5.
16. Harrison-Woolrych M.L., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(6): 1853–8.
17. Higashijima T., Kataoka A., Nishida T., Yakushiji M. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy induces apoptosis in uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68(1–2): 169–73.
18. Huang S.C., Tang M.J., Hsu K.F., et al. Fas and its ligand, caspases, and bcl-2 expression in gonadotropin-releasing hormone agonist-treated uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4580–6.
19. Jha R.C., Takahama J., Imaoka I., et al. Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(3): 851–6.
20. Katsumori T., Akazawa K., Mihara T. Uterine artery embolization for pedunculated subserosal fibroids. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 399–402.
21. Katsumori T., Nakajima K., Mihara T. Is a large fibroid a high-risk factor for uterine artery embolization? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(5): 1309–14.
22. Kobayashi T.K., Ueda M., Nishino T., et al. Cellular changes following uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis. *Cytopathology* 2001; 12(4): 270–2.
23. Kobayashi Y., Zhai Y.L., Iinuma M., et al. Effects of a GnRH analogue on human smooth muscle cells cultured from normal myometrial and from uterine leiomyomal tissues. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(2): 91–9.
24. Liu P., Chen C., Liu L., Liu J. Investigation of the hemodynamic changes during uterine arterial embolization in the treatment of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(9): 536–8.
25. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1(1): 125.
26. Maruo T., Ohara N., Wang J., Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10(3): 207–20.
27. McLucas B., Perrella R. Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(4): 1084–5; author reply 1085.
28. McLucas B., Perrella R., Adler L. Embolization for the treatment of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(4): 1028–9.
29. Meresman G.F., Bilotas M.A., Lombardi E., et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18(9): 1767–71.
30. Messi E., Galbiati M., Magnaghi V., et al. Transforming growth factor beta2 is able to modify mRNA levels and release of luteinizing hormone-releasing hor-

- mone in a immortalized hypothalamic cell line (GT1-1). *Neurosci Lett* 1999; 270(3): 165–8.
31. Neuman M., Langer R., Golan A., et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action on uterine leiomyomata is not mediated by uterine GnRH receptors. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 364–6.
 32. Norwitz E.R., Xu S., Xu J., et al. Direct binding of AP-1 (Fos/Jun) proteins to a SMAD binding element facilitates both gonadotropin-releasing hormone (GnRH)- and activin-mediated transcriptional activation of the mouse GnRH receptor gene. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37469–78.
 33. Prevot V., Bouret S., Croix D., et al. Evidence that members of the TGFbeta superfamily play a role in regulation of the GnRH neuroendocrine axis: expression of a type I serine-threonine kinase receptor for TGRbeta and activin in GnRH neurones and hypothalamic areas of the female rat. *J Neuroendocrinol* 2000; 12(7): 665–70.
 34. Prollius A., de Vries C., Loggenberg E., et al. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: the effect of the large uterus on outcome. *Bjog* 2004; 111(3): 239–42.
 35. Ravina J.H., Aymard A., Ciraru-Vigeneron N., et al. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(7–8): 597–605.
 36. Rein M.S., Friedman A.J., Pandian M.R., Heffner L.J. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1990; 76(3 Pt 1): 388–94.
 37. Roelle S., Grosse R., Aigner A., et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 mediate epidermal growth factor receptor transactivation by gonadotropin-releasing hormone. *J Biol Chem* 2003; 278(47): 47307–18.
 38. Shozu M., Murakami K., Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004; 22(1): 51–60.
 39. Smith S.J., Sewall L.E., Handelsman A. A clinical failure of uterine fibroid embolization due to adenomyosis. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10(9): 1171–4.
 40. Sozen I., Olive D.L., Arici A. Expression and hormonal regulation of monocyte chemotactic protein-1 in myometrium and leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 69(6): 1095–102.
 41. Sutton C.J. Treatment of large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(6): 494–6.
 42. Toh C.H., Wu C.H., Tsay P.K., et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyoma and adenomyosis. *J Formos Med Assoc* 2003; 102(10): 701–6.
 43. Xu J., Luo X., Chegini N. Differential expression, regulation, and induction of Smads, transforming growth factor-beta signal transduction pathway in leiomyoma, and myometrial smooth muscle cells and alteration by gonadotropin-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1350–61.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Новые технологии влагилицной гистерэктомии

6 октября 2005 г.

Лондон, Великобритания

Оргкомитет: Therese Eleftheriou

Телефон: 44-207-431-1321

Факс: 44-207-431-1321

E-mail: gynendo@rfc.ucl.ac.uk