

УДК 618.4-008.42-089.194.8-07

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ МІОМ МАТКИ З УРАХУВАННЯМ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ

Н. Є. Легеніс, Н. О. Корінь

Дніпропетровський національний університет

Ключові слова: міома матки, рецептори, прогестерон, естроген.

Міома матки — найпоширеніша доброякісна пухлина, яка формується у м'язовому шарі матки (міометрії). Міома матки утворюється з гладкої м'язової тканини. Її прийнято вважати гормонозалежною гіперплазією міометрія. Міома виникає частіше в жінок репродуктивного віку, коли гормональна активність яєчників висока, та часто регресує після встановлення менопаузи, коли швидко знижується рівень статевих гормонів. Міома може бути також наслідком процесу патологічної регенерації міометрія, ушкодженого механічно чи запальними інфільтратами або ж ділянками аденоміозу. Без сумніву, статеві гормони регулюють ріст міоми, особливо на етапах, коли вузли можна визначити клінічно. Саме в цей час в них формується значна кількість екстрацелюлярного матриксу, який підвищує чутливість міоми до стероїдних гормонів.

Останнім часом все більше уваги приділяють дослідники внутрішньотканинним паракринним системам процесів клітинного росту та диференціації, до котрих належать фактори росту. Спочатку з'явилися дані про те, що вміст рецепторів прогестерону в тканині міоми вище у 3–4 рази, а до естрадіолу у 2 рази порівняно з інтактним міометрієм [1]. Крім того, у міометрії у рівних кількостях експресуються рецептори прогестерону типів А та В. До того ж прогестерон пов'язується переважно з рецепторами типу В, який у 40% випадків спостерігається на поверхні міоматозних вузлів.

Останні дослідження виявили у різних відділах жіночого тракту поліпептидні фактори росту. Стало відомо, що підтримання росту міоми здійснюється автокринно-паракринною регуляцією різних факторів росту утеротропної дії естрогенів, а також здатністю міоми на ранніх етапах свого формування до набуття автономності за рахунок самостійної секреції цих факторів [4].

Міоми матки відзначаються великою різноманітністю варіантів клінічного перебігу. Скарги хворих залежать від багатьох чинників: локалізації та розмірів пухлини, дегенеративних змін у міома-

тозних вузлах, тривалістю захворювання, наявністю супровідної гінекологічної патології.

Консервативне лікування рекомендоване, коли розміри матки не перевищують «12 тижнів вагітності», немає порушення функцій прилеглих органів, розладу менструальної функції — мено- чи метрорагії, у разі помірного прояву симптомів, інтрамурального або субсерозного розміщення вузлів, відсутності протипоказань до застосування препаратів, відсутності швидкого росту вузлів.

Визначаючи тактику лікування хворих на міому матки, беруть до уваги вік хворої, стан репродуктивної системи, розташування та розмір пухлини, клінічні прояви захворювання та стан інших органів і систем, які забезпечують гомеостаз.

На підставі клінічних спостережень визначено, що ріст та регрес міоми естрогенозалежні, тому основними принципами медикаментозного лікування міоми матки є зниження яєчникової секреції естрадіолу [2]. Консервативна гормональна терапія спрямована на стримування росту пухлини та усунення симптомів захворювання.

Нині серед численних гормональних препаратів найбільшу практичну цінність мають прогестагени, або «чисті» гестагени, антипрогестини, антигонадотропіни, агоністи гонадотропних релізинг-гормонів. Одним з найсучасніших методів консервативного лікування міом матки є застосування агоністів гонадотропних релізинг-гормонів (а-ГнРГ). Було встановлено, що гіпоестрогенний ефект а-ГнРГ не є прямим, він виявляє себе через епідермальний фактор росту, який контролює клітинну проліферацію. Швидкість змін розмірів матки під дією терапії а-ГнРГ свідчить про те, що у цьому процесі, крім атрофії та гіпоплазії міометрія, велике значення може мати зміна маткового кровотоку. Гіпоестрогенія, яка виникає в разі застосування а-ГнРГ, призводить до вазоконстрикції та зменшення судинних компонентів міометрія, зниження васкуляризації та розвитку гіпоплазії гладком'язових клітин. Водночас зміна кількості міоцитів або наявності в них явищ некрозу та дегенерації не спостерігається. Усе це сприяє змен-

шенню розмірів матки на 35–40%. Але потрібно пам'ятати про можливу побічну дію терапії а-ГнРГ у разі міоми матки. Після припинення терапії а-ГнРГ початковий рівень естрадіолу в крові відновлюється, що зумовлює відновлення росту міоми. Тому терапію а-ГнРГ можна застосовувати як альтернативу гістеректомії у період, що передує менопаузі, або для передопераційної підготовки. Застосування а-ГнРГ допомагає зменшити крововтрату під час операції та необхідність гемотрансфузії, є профілактикою передопераційної кровотечі, а також дає можливість відкласти операцію.

Для лікування жінок віком від 24 до 40 років застосовують антигонадотропіни з антигестагеном, антиестрогеном, антиандроногеном ефектом. Відзначено високу ефективність лікування хворих з незначним дифузним збільшенням матки та наявністю вузлів до двох сантиметрів у діаметрі. У цих хворих внаслідок проведеного курсу лікування, як правило, нормалізуються розміри матки та ехоструктура міометрія.

У хворих з клінічно визначеною міомою матки та вузлами завбільшки п'ять сантиметрів чи більше після курсу терапії відзначають лише стабілізацію розмірів міоматозної матки та вузлів. Після закінчення курсу терапії зазвичай ріст вузлів відновлюється [3].

Таким чином, для досягнення найвищого терапевтичного ефекту в разі використання антигонадотропінів у лікуванні міоми матки потрібно якомога раніше діагностувати це захворювання та проводити підтримуючу терапію комбінованими оральними контрацептивами протягом дев'яти років (без перерв) після закінчення курсу а-ГнРГ. Поряд з комбінованими оральними контрацептивами можна застосовувати внутрішньоматкові гормональні системи останнього покоління, особливо у разі комбінації міоми з гіперпластичними процесами ендометрія, що супроводжуються мено- та метрорагіями.

Призначаючи комбіновані оральні контрацептиви, перевагу надають однофазним низькодозним препаратам, а оскільки тестостерон, як і естрогени, збільшує в тканині міометрія експресію деяких факторів росту, її потрібно тривало підтримувати.

Препаратом вибору має бути контрацептив з антиандроногеномним ефектом («Діане-35»). Комбіновані оральні контрацептиви потрібно призначати на тривалий час (п'ять років без перерв). За такої умови завдяки тривалому підтриманню штучного гормонального фону можлива стабілізація процесу, інколи — тимчасовий зворотний розвиток.

З огляду на результати досліджень останніх років, варто переглянути традицію застосування «чистих» гестогенів, оскільки прогестерон, мож-

ливо, значно підсилює мітотичну активність міоцитів, про що свідчить прискорення росту міоми в лютеїновій фазі менструального циклу. Прогестерон стимулює також певні фактори росту. Деякі з них, наприклад простий фактор росту фібробластів (ПФРФ), можливо, контролюються тільки прогестероном. ПФРФ контролює проліферацію клітин строми матки, синтез екстрацелюлярного матриксу. Отже, ефект прогестерону також моделюється факторами росту, його роль, можливо, має набагато більше значення, ніж це вважалося раніше.

Деякі дослідники стверджують, що фактори росту виявляють найвищу проліферативну активність у присутності прогестерону, крім того, призначення а-ГнРГ медроксипрогестерону ацетату не призводить до зменшення розмірів міоматозного вузла, як це спостерігалось під час прийому лише а-ГнРГ. Отже, застосування «чистих» гестогенів, особливо андроногених прогестогенів, суперечливе — це додаткова андроногена дія на фактори росту.

Головною метою цієї роботи було доведення важливості визначення вмісту естрогенів та прогестерону у міоматозній матці для здійснення диференційованого підходу до гормонального лікування хворих на міому матки.

Матеріали та методи

У цій роботі досліджено вміст рецепторів естрогенів і прогестерону у зразках ендометрія, які взято в різні фази менструального циклу, а також після терапії депонованими прогестинами («Депо-Провера» 500 і внутрішньоматкова система «Мірена»).

Проведено дослідження 23 жінок з міомою матки із супровідною гіперплазією ендометрія, яку виявило гістологічне дослідження зіскрібків ендометрія. Одночасно у гістологічному матеріалі досліджували вміст рецепторів естрогенів та прогестерону. Вміст рецепторів прогестерону і естрогенів визначали імуногістохімічним методом.

Жінок з підвищеною кількістю рецепторів прогестерону в ендометрії (18) розподілили на дві групи за віком: перша група — жінки 38–42 років, друга група — 42–48 років. Пацієнткам першої групи запропонували застосовувати внутрішньоматкову систему «Мірена», але користувалися нею лише 5 жінок. Пацієнткам другої групи запропонували використовувати «Депо-Провера» 500, але у зв'язку з виникненням побічних реакцій після першої ін'єкції троє відмовилися від подальшого застосування.

Результати та обговорення

Після тривалого спостереження (протягом 2 років) у жінок першої групи з системою «Мірена» спос-

терігали значне зменшення розмірів матки — від 3 до 4 см, товщина ендометрія, як це визначило ультразвукове сканування, не перевищувала 4–5 мм. У жінок цієї ж групи без системи «Мірена» спостерігали прогресування росту фіброми. У жінок другої групи після третьої ін'єкції «Депо-Провера 500» спостерігали встановлення менопаузи та регрес пухлини.

Це дослідження засвідчило доцільність визначення вмісту рецепторів прогестерону для здійснення диференційованого підходу до гормонального лікування міом матки. Результати нашого дослідження дають підставу припустити, що прогестерон зумовлює зниження концентрації естрогенових рецепторів як у міометрії, так і в ендометрії. Ріст міоми залежить від впливу обох стероїдних гормонів. Естрогени є стимуляторами росту за рахунок прямої проліферативної дії та внаслідок підвищення синтезу прогестеронових рецепторів.

Допускається тривалий час застосовувати депоновані високодозовані прогестогени у пременопаузальному періоді з метою наближення встановлення менопаузи.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Вихляева Е. М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: Медицина, 1997. — 562 с.
2. *Серов В. Н.* Новые лекарственные препараты в лечении больных с миомой матки / В. Н. Серов, А. Л. Тихомиров // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Мат. 2-го съезда Рос. ассоциации врачей акушеров и гинекологов. — М.: Медицина, 1997. — С. 99–100.
3. *Тихомиров А. Л.* Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в гинекологической практике / А. Л. Тихомиров, И. А. Казанцева // Там же. — С. 321–322.
4. *Тихомиров А. Л.* Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки // Клинический вестник. — 1998. — № 1. — С. 6–14.

ДИФФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПОДХІД К ГОРМОНАЛЬНОМУ ЛЕЧЕННЮ МІОМ МАТКИ С УЧЕТОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА

Н. Е. Легенис, Н. А. Корень

Миома матки — одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей, поэтому вопросы консервативного лечения остаются очень актуальными. В работе приведены принципы гормонального лечения миомы в зависимости от возрастного периода, клинических проявлений, сопутствующей соматической патологии. Уделяется внимание собственному исследованию, в котором предлагается перед назначением гормонального лечения исследовать содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов для применения этиопатогенетического подхода к лечению.

THE DIFFERENTIATED APPROACH TO HORMONAL TREATMENT OF HYSTEROMYOMA WITH ACCOUNT OF THE ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS' LEVELS MEASUREMENTS

N. Ye. Lehenis, N. O. Korin'

Hysteromyoma is one of the most widespread benign tumors, therefore the issues of conservative treatment remain very actual. In the paper the principles of myomas hormonal treatment are presented, depending on the age period, the clinical manifestations, concomitant somatic pathology. The attention is paid to own research in which it is offered to investigate the estrogen and progesterone receptors' levels before the administration of hormonal treatment, with the aim of application of etiopathogenetic approach to the therapy.

Висновки

1. Прогестерон, як і естрогени, впливає на ріст фіброміоми.
2. Лікування фіброміоми слід починати якомога раніше.
3. Як підтримуючу терапію другого етапу призначати переважно комбіновані оральні контрацептиви з антиандрогенними компонентами.
4. Призначення «чистих» гестагенів є ефективним лікуванням, якщо проведено визначення рецепторів прогестерону та естрогенів. Можна також призначати гестагени у вигляді внутрішньоматкових систем («Мірена»), або високодозованих депонованих препаратів з метою прискорення встановлення менопаузи.
5. Дуже важливо, починаючи з 25-річного віку, під час планового огляду додатково проводити ультразвукове сканування з метою раннього виявлення міоматозних вузлів та ділянок аденоміозу, оскільки від початку росту вузлів до прояву перших симптомів захворювання минає в середньому 6–8 років.