**Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет**

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета

Преподаватель: к.м.н., доц. Высоцкий М.М.

Заведующий кафедрой: д.м.н., проф. Манухин И.Б.

**Реферат на тему:**

**«Место агонистов ЛГРГ в лечении миомы матки и эндометриоза»**

Выполнил:

Барак Обама

**Москва**

**2008 г.**

Проблема лечения больных миомой матки и эндометриозом продолжает оставаться актуальной в современной гинекологии ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Несмотря на многочисленные теории патогенеза миомы и эндометриоза, общепризнано мнение об их возникновении на фоне гиперэстрогении, прогестерондифицитных и гипергонадотропных состояний. Многие авторы считают, что эти заболевания и нарушения репродуктивной функции женщин обусловлены одними и теми же нарушениями в гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системе. Однако наличие миомы и эндометриоза, в свою очередь, усугубляет изменения гормонального гомеостаза и морфофункциональную неполноценность эндометрия, тем самым замыкая «порочный круг» нарушения репродуктивной функции. В связи с этим особую значимость приобретает тактика ведения пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза.

Патогенетически обоснованной концепцией лечения этих заболеваний является комбинированное воздействие – хирургическое и медикаментозное. В литературе широко дискутируется вопрос о последовательности этих методов, необходимости удаления небольших (до 3 см) **миоматозных** узлов, длительности гормональной терапии и выбора препарата.

Медикаментозная терапия может применяться в качестве самостоятельного метода, а также в до– и послеоперационном периоде. Основная цель ее – уменьшение тяжести клинических симптомов, а в ряде случаев – восстановление фертильности. Она предполагает применение препаратов, так или иначе подавляющих продукцию эстрогенов: прогестагенов, производных этистерола и агонистов рилизинг–гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Длительное применение прогестагенов (медроксипрогестерона ацетат, неместран) приводит к формированию гипоэстрогенизма, что, в свою очередь, вызывает атрофию эндометрия. Механизм действия даназола отличается большой сложностью и включает ингибирование стероидогенеза в яичниках и надпочечниках, взаимодействие с рецепторами андрогенов, прогестерона и глюкокорткоидов, а также с глобулином, связывающим кортикостероиды [3,4]. Все эти эффекты индуцируют гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние, которое ухудшает условия роста эндометриоидных имплантантов и миоматозных узлов. Однако терапия даназолом сопровождается многочисленными системными и обменными расстройствами, а также побочными эффектами гипоэстрогенизма и гиперандрогенизма. Это стимулировало поиск новых альтернативных способов гормональной терапии **эндометриоза**. С 80–х годов ХХ века начато применение аналогов ЛГРГ (Золадекс и др.). Их воздействие на гипофиз приводит к гипогонадотропизму в сочетании со значительным подавлением продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках, соответствующих состоянию фармакологической менопаузы.

В I960 г. McCann и соавт. выявили синтез лютеинизирующего рилизинг-гормона в гипоталамусе крыс. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) синтезируется в области переднего медиобазального гипоталамуса и выделяется в импульсном режиме.

Блестящими работами Knobil показано, что ГнРГ выделяется каждые 90 мин. При поражении гипоталамуса импульсное введение ГнРГ способствует восстановлению импульсного выделения гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) гипофизом. При непрерывном введении ГнРГ наблюдается сначала стимуляция, затем длительная блокада секреции и выделения гонадотропных гормонов.

ГнРГ — декапептид, состоящий из 10 аминокислот. В 1971 г. группа A. Schelly изолировала ГнРГ и синтезировала его.

Большая скорость разрушения ГнРГ (2—8 мин) не позволяла использовать его в клинической практике для длительного применения.

Установлено, что аминокислоты в положении 2 и 3 ответственны за биологическую активность ГнРГ. Аминокислоты в положении 1, 6, 10 имеют структурную конфигурацию, необходимую для связывания с рецепторами гипофиза.

Изменение молекулы ГнРГ позволило создать аналоги (агонисты и антагонисты) люлиберинов. Замещение молекулы ГнРГ в положении 6 и 10 позволило создать агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона. Замещение молекулы ГнРГ в положении 6 позволяет защитить ее от ферментного распада и дает свойства агонистов. Замещение молекулы ГнРГ в положении 10 повышает активность аналогов ГнРГ, а также снижает протеолиз. Замещение молекул в положении 6 и 10 способствует синергизму воздействия.

В настоящее время синтезировано более 2000 агонистов ГнРГ и имеется более 12 коммерческих препаратов. Агонисты ГнРГ в 18—200 раз активнее натуральных субстанций ГнРГ.

Механизм действия агонистов ГнРГ.

Связывание агонистов ГнРГ с рецепторами гипофиза специфическое и обратимое. Сродство агонистов к их рецепторам намного больше, чем у натурального ГнРГ. Как установлено ранее, при пульсирующем ритме выделения ГнРГ не все гонадотропные рецепторы аденогипофиза связываются одним импульсом ГнРГ, поэтому происходит постоянный ресинтез рецепторов. Следовательно, клетки аденогипофиза в состоянии отвечать на последующий стимул ГнРГ. Длительное назначение агонистов ГнРГ сначала ведет к связыванию значительной части ГнРГ рецепторов гипофиза. Это проявляется в транзиторном повышении содержания ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови, достигающем максимума через 4 ч после введения аналогов. К 7—17 дням после введения аналогов снижают уровни гонадотропинов и эстрадиола.

В последующем по мере непрерывного введения аналогов рецепторы исчезают с поверхности клеток гипофиза. Этот процесс достоверного снижения числа рецепторов называется down-регуляцией, которая характеризуется блокадой и низкой секрецией ЛГ. Следовательно, при непрерывном введении агонистов ГнРГ ответ гипофиза двухфазный: 1-я фаза — короткая стимуляция; 2-я фаза — десенсибилизация и длительная блокада секреции гонадотропинов, так как непрерывное введение агониста ГнРГ предупреждает появление новых рецепторов в количестве, достаточном для синтеза и секреции ЛГ.

Создание и применение аналогов ГнРГ в клинической практике является достижением последних 10—15 лет в области гинекологической эндокринологии. Оно позволило использовать блокаду гонадотропной функции гипофиза и тормозить секрецию половых гормонов (эстрадиол) яичниками.

Эта блокада временная, обратимая и сопровождается аменореей. Аменорею на фоне применения агонистов ГнРГ принято называть "медикаментозной псевдоменопаузой", или "обратимой медикаментозной гонадэкгомией", или "гипогонадотропным гипогонадизмом".

В нашей стране зарегистрированы следующие агонисты ГнРГ: золадекс (гозерелина ацетат), декапептил (трипторелин), нафарелин, бусерелин.

Агонисты ГнРГ значительно активнее нативного ГнРГ: золадекс — в 100 раз, декапептил — в 36, бусерелин — в 50 раз.

Агонисты ГнРГ выпускаются в форме эндоназального аэрозоля, в ампулах для ежедневных подкожных инъекций и в виде препаратов-депо (1 инъекция в 1 или 3 мес).

Агонисты ГнРГ вызывают обратимое состояние глубокой гипоэстрогении и аменореи. Их введение совместно с препаратами железа эффективно для коррекции железодефицитной анемии, связанной с меноррагией. Нормализация сывороточного гемоглобина и гематокрита уменьшает необходимость переливания крови и хирургического вмешательства. Длительное лечение одновременно с комбинированной стероидной и нестероидной заместительной терапией облегчает состояние, но может не помочь радикально с высоким хирургическим риском и фиксированными показаниями к гистерэктомии. Роль агонистов ГнРГ перед абдоминальной миомэктомией неясна. В 6 рандомизированных контролируемых исследованиях не было найдено достоверных интраоперационных или постоперационных преимуществ – ни при лапаротомии, ни при лапароскопии. Похожие заключения сделаны относительно применения агонистов ГнРГ перед гистерэктомией, за исключением двух положительных последствий, связанных с уменьшением объема матки: возможности проведения поперечного разреза передней брюшной стенки вместо продольного и возможности влагалищного доступа вместо брюшного. Согласно статистике, для проведения одного поперечного разреза вместо продольного, агонисты ГнРГ надо давать 5 женщинам, а для проведения одной гистерэктомии вагинальным доступом при объеме матки соответствующем 12-18 неделям гестации – 2 женщинам. У женщин с большим объемом матки медикаментозное уменьшение объема вряд ли позволит провести операцию влагалищным доступом. На основании выводов 9 рандомизированных контролируемых исследований, разница в длительности операции и уменьшение кровопотери статистически недостоверны. Агонисты ГнРГ могут облегчить проведение гистероскопической миомэктомии, особенно при наличии множественных интрамуральных узлов, однако на эту тему доступны только нерандомизированные исследования, и их качество не позволяет рекомендовать систематическое использование агонистов ГнРГ перед гистероскопической резекцией мубмукозной миомы. (по материалам Infertility and reproductive medicine clinics of North America, 2001, Jan, Vol. 12, No 1, pp. 195-211.)

В нашей стране чаще всего используется препарат Бусерелин-депо. Данное лекарственное средство имеет особенное значение в медикаментозном лечении эндометриоза. Как известно, агонисты ГнРГ оказывают свой эффект не только за счет супрессии гипоталамо гипофизарно-яичниковой системы, но и локальных эффектов на ткань. Связыва-

ясь со своими собственными рецепторами, они способны снижать продукцию ароматазы, синтез соединительной ткани, блокировать выработку различных факторов роста и ци-

токинов, а также влиять на процессы индукции апоптоза. Ранее уже говорилось об общности таких заболеваний, как эндометриоз и миома матки, о том, что эти заболевания

довольно часто сопутствуют друг другу и что у них есть схожесть этиопатогенетических характеристик. В настоящий момент известно, что «биохимия» очагов эндометриоза и

миоматозного узла очень похожа, в частности, в отношении локальной продукции эстрогенов, соединительной ткани и гамме экспрессии различных факторов роста.

Таким образом, агонисты ГнРГ и, в частности, Бусерелин-депо являются наиболее эффективным и патогенетически обоснованным препаратом, который воздействует на два

столь часто встречающихся сочетанно заболевания – миомы матки и эндометриоза.

Бусерелин-депо нашел свое место в алгоритме комплексного консервативного лечения больных миомой матки в репродуктивном возрасте. Он используются в качестве перво-

го (индукционного) этапа лечения средних миоматозных узлов (от 3 до 4,5 см), за которым следует второй (стабилизационный) этап, заключающийся в назначении КОК, что предотвращает рецидивирование роста миоматозных узлов после отмены агонистов. 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 агониста-

ми и в этом случае сменяется назначением КОК, если не планируется беременность. В качестве монотерапии агонисты применяются только в отдельных случаях у женщин в

пременопаузе для перевода их из искусственной менопаузы в естественную. Здесь важно отметить еще одну важную роль Бусерелина-депо в лечении больных миомой матки в

пременопаузе. Как известно, в этом периоде жизни женщины наиболее часто встречаются гиперпластические процессы эндометрия. Нередко при сочетании миомы матки с та-

кой патологией эндометрия применяется радикальный метод лечения – гистерэктомия. Однако использование Бусерелина-депо и в этом случае может помочь пациентке избе-

жать хирургического лечения. Если выявляется простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки, то назначение Бусерелина-депо позволит не только уменьшить

размеры миоматозного узла, но и окажет лечебное воздействие на эндометрий за счет индукции атрофических процессов в последнем. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что для ечения таких распространенных и часто сочетающихся заболеваний, как миома матки, эндометриоз, существует эффективный и патогенетически обусловленный препарат – Бусерелин-депо. Дополнительным преимуществом этого препарата является его способность вызывать атрофические процессы в эндометрии, что позволяет использовать его в сочетании миомы матки с простой гиперплазией эндометрия, тем самым уводить больных от радикального хирургического лечения. В целом использование пациенткой одного препарата для лечения нескольких часто сочетающихся заболеваний является не только экономически выгодным, но и удобным.

В нижепредставленной работе проведен анализ применения Золадекса в прегравидарной подготовке 38 женщин в возрасте от 24 до 38 лет, страдающих невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза. У 32 из них миома матки сочеталась с аденомиозом, у 6 – с наружно–внутренним эндометриозом. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 8 лет (в среднем около 4 лет). Анализ анамнестических данных показал, что из перенесенных заболеваний у обследуемых пациенток наиболее часто встречались: хронический тонзиллит (39,4%), вегето–сосудистая дистония (18,6%), заболевания желудочно–кишечного тракта (24,3%), хронические заболевания верхних дыхательных путей (8,2%). В исследование не включались женщины с гипертонической болезнью, ожирением, варикозным расширением вен различной локализации.
Воспалительные заболевания матки и придатков отмечались у 13 (34,2%) пациенток (хронический сальпингоофорит – 9, хронический эндометрит – 4). Более чем у половины женщин 26 (68,4%) имелась дисфункция яичников, 17 пациенток страдали привычным невынашиванием беременности, 5 – вторичным бесплодием, у 16 женщин были спорадические выкидыши. Всем больным проводилось общеклиническое, лабораторное (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветным допплеровским картированием, выполненное на аппарате «Аuson 128 XP/10» с помощью вагинального датчика частотой 7 МГц, определение содержания гонадотропных и яичниковых гормонов в плазме периферической крови иммуноферментным методом (до, в процессе лечения и после его окончания), морфологическое исследование биоптатов и материала соскоба эндометрия. Клинические проявления заболевания выявлены у 32 (84,2%) пациенток: болевой синдром – у 17, меноррагии – у 9, ациклические кровянистые выделения – у 6 женщин. В 7 случаях отмечена вторичная анемия (Нb 8,4±1,3 г/л). Определение уровня гормонов в крови обследуемых женщин показало увеличение средних значений ЛГ (12,8±2,3 МЕ/л), нормальные или сниженные значения ФСГ (4,1±1,3 МЕ/л), абсолютную или относительную прогестероновую недостаточность (уменьшение содержания прогестерона до 11,2±3,4 нмоль/мл при уровне эстрадиола 510±22 нмоль/мл). Тесты функциональной диагностики свидетельствовали о недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла в 98% случаев. При ультразвуковом исследовании, проводимом на 5–7 день цикла, оценивались величина, расположение миоматозных узлов, общий объем матки, состояние эндо–, миометрия, размеры и структурные особенности яичников; с помощью цветного допплеровского картирования изучалась гемодинамика в a. ovaricae и a. uterinae. Критерием качественной оценки состояния кровотока служил показатель систоло–диастолического соотношения (С/Д). Размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали величине 6–8 недельной беременности. Отмечалось преимущественно межмышечное расположение узлов (22 случая), реже – субсерозное (12) и субмукозное (4). Оперативная лапароскопия предшествовала гормональной терапии в 6 случаях: диатермокоагуляция очагов эндометриоза – 4, консервативная миомэктомия – 2. Гистероскопия произведена 9 пациенткам по поводу железисто–кистозной гиперплазии эндометрия (6) и полипов эндометрия (3). Морфологическое исследование биоптатов эндометрия, взятых на 22–24 дни менструального цикла с помощью аспирационной кюретки – пайпель выявило отставание секреторных преобразований эндометрия разной степени в 31 (81,6%) случае. Причем у 18 пациенток состояние эндометрия соответствовало ановуляторному циклу, о чем свидетельствовало наличие в микропрепаратах признаков пролиферативной фазы цикла, характеризующейся линейным ходом маточного эпителия с единичными устьями маточных желез, отсутствие их разветвлений и скудность секрета в них. В 13 случаях структура эндометрия свидетельствовала о недостаточности лютеиновой фазы с отставанием секреторных преобразований на 4–6 дней, на что указывали прямой ход желез, выходящих в просвет матки, отсутствие четкой щеточной каймы, преобладание в строме типичных фибробластов, малых лимфоцитов и новообразованных капилляров. У 7 пациенток выявлена гиперплазия эндометрия, при которой наблюдалось резко увеличенное количество разнообразных по форме и величине маточных желез, активная пролиферация желез и стромы эндометрия, а плотная, местами густая, отечная строма эндометрия была представлена овальными клетками также в состоянии активной пролиферации. Этим пациенткам была произведена гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки. Все пациентки получали Золадекс в инъекционной форме по 3,6 мг 1 раз в 28 дней курсом 3 месяца (21 женщина) и 6 месяцев (17 женщин). Уже после первой инъекции препарата стойкая аменорея наступила у 37 (97,4%) больных, лишь в 1 случае наблюдались скудные кровянистые выделения из половых путей в течение первых двух недель. Через 1–2 месяца исчезали болевые ощущения, отмечалось восстановление гемоглобина у больных с исходной анемией (от 8,9 до 11,4 г/л). Результаты гормонального исследования через 2 недели после инъекции свидетельствовали о резком снижении уровней ЛГ, ФСГ (до 3,6±0,7 МЕ/л и 2,6±0,4 МЕ/л соответственно) и эстрадиола (до 134±12 нмоль/мл).
На фоне применения Золадекса наблюдалось резкое изменение кровоснабжения матки по данным допплерометрического картирования, свидетельствующим о наличии выраженного сосудистого спазма маточной и яичниковых артерий, достигающего максимальных значений к концу 3 месяца и сохраняющегося почти на том же уровне до 6 месяца приема препарата, что, очевидно, объясняется гипоэстрогенией. В то же время подобное нарушение кровоснабжения матки способствует уменьшению ее объема.
Нормативные значения систоло–диастолического соотношения в а. utеrinae 2,20–2,66, a. оvaricae 2,89–3,35. Средний объем матки через 3 месяца уменьшался на 55–60%, а через 6 месяцев – от 65 до 70%, при этом ее размеры соответствовала нормальной или увеличенной до 5–6 недель беременности. Из таблицы 2 видно, что наиболее интенсивное уменьшение размеров матки под влиянием Золадекса происходило в течение первых трех месяцев. Необходимость в консервативной миомэктомии возникла лишь у 3 (7,9%) пациенток с субсерозно расположенными миоматозными узлами, которые наименее чувствительны к гормональной терапии. Подавление функции яичников и наступление псевдоменопаузы сопровождалось рядом побочных симптомов, характерных для климактерического синдрома: приливы жара, потливость, головные боли, сухость во влагалище. Они были наиболее выражены при 6–месячном курсе лечения, но не потребовали отмены препарата.
Для уменьшения интенсивности проявлений эстрогенной недостаточности назначались витаминные, седативные, гомеопатические препараты. Достаточно выраженный терапевтический эффект и минимальное побочное действие, наблюдаемые при назначении Золадекса в течение 3 месяцев, позволили нам в ряде случаев ограничить курс лечения этим сроком. Все указанные симптомы имели временный характер и проходили после отмены препарата. Исходные уровни гонадотропных, стероидных гормонов, гемодинамика сосудов матки и придатков восстанавливались через 1,5–2 месяца после отмены Золадекса. Однако по данным тестов функциональной диагностики, результатам гормонального и гистологического исследований у 21 (55,3%) пациенток отмечалась недостаточность лютеиновой фазы цикла. В этих случаях на этапе планирования беременности проводилась терапия гестагенами во вторую фазу цикла в течение 3 месяцев и в 9 случаях – индукция овуляции клостилбегитом. Следует отметить, что чем меньше был возраст больных, тем быстрее у них восстанавливалась функция яичников и состояние эндометрия, что согласуется с мнением Абашовой Е.И. (1999) и других авторов.
Анализ течения беременности, наступившей у 34 пациенток (в 4 случаях выявлены дополнительные факторы бесплодия), показал, что ни в одном случае не наблюдалось сколько–нибудь значительного увеличения миоматозных узлов. Учитывая исходные особенности гормонального фона, всем беременным проводилась профилактика невынашивания беременности гестагенами, спазмолитическими и токолитическими препаратами, а также фетоплацентарной недостаточности (комплексы метаболитов, адаптогенов, витамины, актовегин). Особенно отрадно отметить факт отсутствия репродуктивных потерь у наблюдаемых пациенток, что является безусловным показателем эффективности применения Золадекса для лечения миомы матки и эндометриоза у женщин с невынашиванием в анамнезе. Таким образом, применение Золадекса в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием на фоне миомы матки и эндометриоза, последующая коррекция гормональной функции яичников и структурных преобразований эндометрия а также рациональное ведение следующей беременности обеспечивают восстановление репродуктивной функции и рождение желанных детей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абашова Е.И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: Автореф. Дис....канд. Мед. наук. –СПб., 1999. – 23 с.
2. Баскаков В.П. Состояние репродуктивной функции женщин при эндометриозе // Пробл. Репрод. – 1995. – №2. – с. 15–18.
3. Баскаков В.П. Медикаментозное лечение эндометриоза //Вестник Российской ассоциации акуш.–гинеколоов. – 2000. – №3. –С.121.
4. Краснопольский В.И. Ищенко А.И., Кузьмина З.В., Герштейн Е.С. Изменение рецепторов стероидных гормонов при распространенных формах эндометриоза, гиперпластических и злокачественных процессах //Акуш. и гинекол. – 1995. – №5. – с. 3–6
5. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико–морфологические исследования). – СПб, «ЭЛБИ–СПб». – 2002. –170 с.

6. P.Vercellini, B.Zaina, L.Trespidi et al. Infertility and reproductive medicine clinics of North America, 2001, Jan, Vol. 12, No 1, pp. 195-211.

7. А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин , лекции от 2005 г.

8. Lemay A., Surrey E.S., Friedman A.J. Extending the use of gonadotropin–releasing hormone agonists: the emerging role of steroidal and nonsteroidal agents. // Fertil Steril, 1994; 61: 21–34.