

ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПІЇ АГОНІСТАМИ ГОНАДОЛІБЕРИНУ ПЕРЕД ЕМБОЛІЗАЦІЄЮ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Потапов)*

Ключові слова: лейоміома матки,
емболізація маткових артерій,
репродуктивна функція,
органозберігаюче лікування,
агоністи ГнРГ

Key words: *uterine leiomyoma,
uterine artery embolisation,
reproductive function, conservative
treatment, GnRH agonists*

Резюме. В исследовании принимало участие 142 женщины, из них 62 подверглись эмболизации маточных артерий (ЭМА) по поводу лечения симптомной лейомиомы матки. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ, когда инъекция депо-формы препарата проводилась на 1-3 день менструального цикла, а ЭМА выполнялась на фоне flare-up эффекта, сопровождающегося супрафизиологическим повышением уровня эстрадиола и, как следствие, повышением васкуляризации миомы. Предложенная новая схема использования а-ГнРГ перед ЭМА, так называемая транзитная гипervasкуляризация миомы, позволила сократить время процедуры, существенно снизить выраженность симптомов, частоту рецидивов лейомиомы матки.

Summary. The study involved 142 women, of whom 62 underwent uterine artery embolization (UAE) for the treatment of symptomatic uterine leiomyoma. A randomized study of a new regimen of GnRH agonists was carried out. Depot forms of the drug were injected in 1-3 days of the menstrual cycle and UAE was performed on a background of flare-up effect, accompanied by a supraphysiological increase in estradiol levels and, consequently, increased vascularization of fibroids. The proposed new scheme for the use of a-GnRH before embolization, so-called transient hypervasularization of fibroids, allowed to significantly reduce symptoms rate and uterine leiomyoma relapse rate.

Лейоміома тіла матки (ЛТМ) є найбільш поширеною пухлиною жіночої репродуктивної системи та завдає істотної шкоди жіночому репродуктивному здоров'ю, знижуючи репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок. Розповсюдженість ЛТМ становить 20-30% у жінок репродуктивного віку [4].

Одним з органозберігаючих методів лікування ЛТМ, що швидко розвиваються, є рентгеноваскулярна емболізація маткових артерій (ЕМА). ЕМА є лікуванням симптоматичної ЛТМ із середньою ефективністю 85% [2, 6].

У зв'язку із субоптимальною ефективністю ЕМА у ряді випадків були здійснені неодноразові спроби її підвищення, наприклад, шляхом призначення агоністів гонадотропін-релізінг гормону (а-ГнРГ) протягом 3 місяців перед процедурою. Татарчук Т.Ф. та співавт. (2006) продемонстрували більшу ефективність ЕМА в групі жінок, які передопераційно приймали а-ГнРГ. Автори вважають, що ефект зумовлений спазмом судин ЛТМ, який підтримується за рахунок дії а-ГнРГ [3]. Але, за даними більшості авторів, спостерігався негативний ефект такої неоад'ювантної терапії. Калібр судин, що живлять матку та міоматозні вузли, зменшувався, що

технічно ускладнювало проведення емболізації. Крім того, було продемонстровано підвищення частоти ускладнень ЕМА та її меншу ефективність за рахунок того, що міоматозні вузли під час лікування а-ГнРГ стають менш чутливими до ішемії [7].

Підтвердженням користі підвищеної васкуляризації міоми для ефективного проведення ЕМА були дослідження, які продемонстрували, що найбільш успішні ЕМА були у жінок з гіперваскулярними одиничними вузлами із ризиком рецидиву на рівні 7%. Більша ефективність ЕМА у жінок з відносно гіперваскуляризованою міомою пояснюється більшою чутливістю цих міом до ішемії [1, 9]. Естрогени спричиняють розширення судин і поліпшують приплив крові до маткових судин, що реалізуються шляхом підвищення експресії ендотеліальної NO синтази та VEGF – потужного ангіогенного фактору росту [10]. Є дані, що за наявності естрадіолу підвищувалася чутливість до ішемічного пошкодження пухлини [5].

Враховуючи переконливі дані, які показали більшу результативність ЕМА у жінок з сильно васкуляризованими міоматозними вузлами, технічну легкість виконання ЕМА при збільшенні

діаметра маткових артерій, виникла ідея застосування нової схеми перед- і післяопераційної терапії а-ГнРГ, заснована на їх так званому flare-up ефекті – підвищенні рівня гонадотропних гормонів і, відповідно, естрогенів у перші 5-10 діб після ін'єкції. Якщо провести ЕМА через 5-10 діб після першої ін'єкції а-ГнРГ, очікуються такі переваги: більш ефективна профілактика рецидивів міоми за рахунок більшої чутливості тканини ЛТМ до ішемії; після ЕМА відбувається десенситизація гіпофізу і встановлюється гіпоестрогенний стан, який продовжується до 3 місяців після лікування. Це підтримує помірний ішемічний стан, забезпечує пригнічення проліферації та ангиогенезу, що є ще одним механізмом профілактики утворення нових клітин-попередників та міоматозних вузлів.

Метою дослідження була оцінка ефективності нової схеми застосування а-ГнРГ до та після ЕМА з приводу лейоміоми матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні брали участь 142 жінки репродуктивного віку, соматично практично здорових. Групу 1 (контрольну) склали 80 здорових жінок без ЛТМ. Основні групи склали пацієнтки з ЛТМ, які бажали зберегти репродуктивну функцію і яким була показана ЕМА, які за допомогою рандомізації та стратифікації за віком були поділені на дві групи. До групи 2 увійшли 33 жінки, яким перед ЕМА була призначена запропонована методика. Групу 3 склали 29 жінок, яким не призначалася передопераційна підготовка.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні а-ГнРГ (гозерелін ацетат 3,6 мг) підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофізу. Підвищений рівень естрадіолу викликає гіперваскуляризацію матки, у тому числі міоматозних вузлів, та одночасно підвищену проліферацію міоцитів, що веде до підвищеної чутливості до ішемії. ЕМА була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії (відразу після закінчення менструації).

Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, всім було виконано ультразвукове дослідження органів малого тазу на ультразву-

ковому діагностичному сканері Philips HD11XE (Нідерланди) із застосуванням абдомінального і вагінального трансдюсерів.

Після ЕМА жінки, які отримували а-ГнРГ, продовжували отримувати цей препарат протягом 2-3 місяців. Жінки з групи 3 після ЕМА не отримували гормональної терапії, але підлягали такому ж ретельному спостереженню, як і основна група.

Рецидив був визначений як повернення симптомів, що потребують подальшого лікування, або поява нових міоматозних вузлів. Під появою нового вузла розуміли наявність підтвердженого УЗД утворення розміром 2 см та більше.

З метою оцінки якості життя пацієнток з ЛТМ використовували шкалу UFS-QOL, яка була розроблена для цієї категорії жінок Spies J.B. et al. (2002) [12] і перекладена українською мовою та адаптована автором. З метою оцінки вираженості больового синдрому після ЕМА використовувався опитувальник больових відчуттів МакГілла, візуально-аналогова шкала (ВАШ) [13]. З метою суб'єктивної оцінки ступеня крововтрати була використана модифікована візуальна шкала оцінки крововтрати РВАС, запропонована Higham et al. (1990) [8]. Об'єм крововтрати, відповідний діагнозу менорагія, встановлено 100 балів, що для зручності прирівнювалось 100 мл. Пацієнтки заповнювали анкети напередодні оперативного втручання, група 2 – перед призначенням а-ГнРГ та кожний рік спостереження після ЕМА, що дозволило виключити можливий негативний вплив на якість життя небажаних ефектів а-ГнРГ під час їх застосування.

Отримані дані оброблялися на ЕОМ за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувалися двобічний критерій Стюдента для незалежних перемінних та критерій Стюдента для повторних вимірювань. Також використовувались непараметричні критерії – точний критерій Фішера та критерій χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив $39 \pm 3,1$ місяця. Мінімальний термін – 16 міс, максимальний – 67 міс.

Середній індекс маси тіла, тривалість госпіталізації статистично не відрізнялися в групах, що досліджувалися. Характеристики пацієнток наведені в таблицях 1 та 2.

Характеристики досліджуваних груп

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Середній вік, роки (M±m)	32±0,97*	39,1±0,35	40,9±0,48
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	22,9±1,6	23,8±0,9	24,1±1,9
Тривалість госпіталізації, дні (M±m)	–	2,3±0,1	2,4±0,2
Середня кількість вузлів (M±m)	–	4,5±0,5	4,7±0,5
Інтрамуральні (абс. частка, %)	–	234 (57,8%)	188 (55,0%)
Субсерозні (абс. частка, %)	–	208 (42,2%)	142 (46,0%)
Локалізація міом (абс. частка, %):	–		
- передня стінка		151 (32,2%)	106 (32,3%)
- задня стінка		169 (40,2%)	133 (40,2%)
- дно матки		77 (18,6%)	57 (17,3%)
- інтралігаментарні		45 (9,0%)	34 (10,2%)
Середній діаметр доміантного вузла, см (M±m)	–	5,2±0,5	5,7±0,4

Примітка: * - відмінність вірогідна при p<0,05

Аналіз отриманих даних показав, що на момент інвазивного лікування всі жінки знаходилися в репродуктивному віці. Середній вік у групі здорових був 32±0,97 року (min – 20, max – 45), що було вірогідно менше, ніж у жінок групи 2 та 3. Це пов'язано з тим, що група здорових жінок набиралася для порівняння не тільки з групами ЕМА, але і консервативної міомектомії, де середній вік відповідав віку групи 1. Середній вік жінок основних груп становив 40±0,44 року (min – 25, max – 47). У групі 2 – 39,1±0,35 року (min – 25, max – 46), у групі 3 – 40,9±0,48 року (min – 27, max – 45).

Як видно з таблиці 1, основні досліджувані групи вірогідно не відрізнялися за тривалістю

госпіталізації та характеристиками міоматозних вузлів. Найбільш частою локалізацією були інтрамуральні вузли, розташовані по задній стінці матки. Субсерозні вузли та вузли, розташовані по передній стінці, зустрічалися дещо рідше.

Тривалість ЕМА була вірогідно меншою у групі 2 (табл. 2). На нашу думку та на думку ендovasкулярного хірурга, який виконував процедуру, це було пов'язано з більшою легкістю потрапляння у маткові артерії та більш швидким досягненням ефекту «стоп контраст» за рахунок більшого діаметру маткових артерій, більшої швидкості кровотоку та кращої васкуляризації міом.

Характеристики досліджуваних груп

Групи Показники	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Тривалість операції, хв. (M±m)	–	48,2±1,5*	66,5±2,7
Післяопераційна фебрильна гіпертермія (абс. ч., %)	–	8 (11,3%)	6 (11,3%)
Вираженість больового синдрому у перші 2 доби за ВАШ, мм (M±m)	–	49,5±2,5	47,3±2,1
Наявність тяжкого післяемболізаційного синдрому, (абс. ч., %)	–	3 (9,1%)	2 (6,9%)
Менструальна крововтрата за шкалою РВАС через 12 місяців, мл (M±m)	58,3±2,5*	54,2±1,6*	84,3±2,8

Примітка: * - відмінність вірогідна порівняно з групою 3 при p<0,05

Тяжких післяопераційних ускладнень не спостерігалось. Частота таких небажаних явищ, як тяжкий післяемболізаційний синдром (гіпертермія, нудота, блювання, виражений лейкоцитоз, інші ознаки інтоксикації, больовий синдром, що погано контролюється) не відрізнялася вірогідно поміж групами.

Менструальна крововтрата через рік після ЕМА у жінок групи 2 дорівнювала такій як у контрольній групі, проте ці показники були вірогідно нижчими, ніж у групі 3, що, вочевидь,

пов'язано з більшою частотою рецидивів у цій групі.

Наприкінці спостереження кількість рецидивів ЛТМ у групі 2 становила 3 (9,1%), що було статистично значущо менше, ніж у групі 3, де було 20,7% рецидивів (табл. 3). Належить відзначити, що у групі 2 були дещо підвищені терміни утворення рецидивів ЛТМ. Так, перший рецидив виник через 2 роки після ЕМА (3,0%), коли у групі 3 було вже 3 рецидиви (7,4%).

Таблиця 3

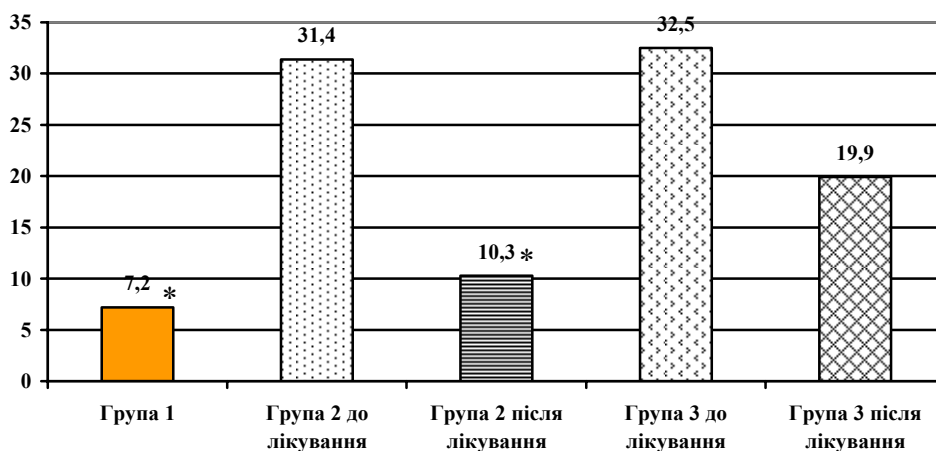
Частота рецидивів за період спостереження у жінок, які досліджувались, абс. ч. (%)

Показник	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Рецидив через 1 рік	–	1 (3,5%)
Рецидив через 2 роки	1 (3,0%)	2 (6,9%)
Рецидив через 4 роки	2 (6,1%)	3 (10,3%)
Всього частота рецидивів	3* (9,1%)	6 (20,7%)

Примітка: * - відмінність з групою 3 вірогідна при $p < 0,05$

Як представлено на рисунку, у всіх пацієнок з ЛТМ відзначалась виражена симптоматика, причому досліджувані групи до оперативного втручання вірогідно не відрізнялися за цим показником. Добре відомий той факт, що у частини жінок після ЕМА залишається або повністю не елімінується симптоматика, асоційована з ЛТМ. На рисунку продемонстровано статистично вірогідне зменшення симптоматики у

жінок через рік після оперативного втручання. Найбільше зниження спостерігалось у групі 2, що корелює з частотою рецидивів у цій групі. В обох основних групах вираженість симптомів вірогідно перевищувала цей показник у здорових жінок. Головним чином це зниження було зумовлено зменшенням геморагічного синдрому. У більшості пацієнок не було симптомів, пов'язаних із тиском матки на суміжні органи.



Виразність симптомів лейоміоми тіла матки у досліджуваних жінок до та через 12 місяців після емболізації маткових артерій

Примітка: * - відмінність з групою 3 після лікування вірогідна при $p < 0,05$

ПІДСУМОК

Запропонована нова схема використання а-ГнРГ перед ЕМА, так звана транзиторна гіперваскуляризація міоми з подальшою ішемізуючою процедурою, дозволила скоротити час процедури, суттєво знизити виразність симптомів, частоту рецидивів лейоміоми матки. Наслідком ЕМА є суттєве ішемічне пошкодження міометрія, яке може викликати утворення нових

клітин-попередників ЛТМ. У зв'язку з цим додатковий позитивний ефект від застосування а-ГнРГ за запропонованою методикою зумовлений швидким переходом від гіперестрогенного фону до гіпоестрогенії у періоді після ЕМА, що мінімізує ризики утворення нових міоматозних вузлів та стимуляцію вже існуючих мікроскопічних попередників лейоміоми матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медведєв М.В., Потапов В.О., Рубан Н.К. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011. – № 1. – С. 157-160.
2. Опыт проведения рентген-эндоваскулярной эмболизации маточных артерий с целью лечения лейомиомы матки / В.А. Потапов, М.В. Медведєв, Е.Н. Пелина и [и др.] // Таврический медико-биологический вестник.- 2010.- Т.13, № 4.- С.144-146.
3. Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.В. Альтман [и др.] // Междунар. эндокринологический журнал. – 2006. – Т.5, № 3. – С.10-13.
4. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины.- 2006.-Т.25, № 1.- С. 123-129.
5. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith [et al.] // Hum. Reprod.- 2001.- Vol.16, N2.- P.340-348.
6. Bratby M.J. Radiological treatment of symptomatic uterine fibroids / M.J. Bratby, A.M. Belli // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.- 2008.- Vol.22, N 4.- P. 717-734.
7. Burbank F. Uterine Artery Occlusion by Embolization or Surgery for the Treatment of Fibroids: A Unifying Hypothesis-Transient Uterine Ischemia / F. Burbank, F.L. Hutchins // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2000. – Vol.7, N 4, Suppl. – P. S1-S49.
8. Higham J.M. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / J.M. Higham, P.M.S. O'Brien, R.W. Shaw // An. Inter. J. Obstet. Gynaecology. – 1990. – Vol.97, N8. – P. 734.
9. Isonishi S. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hirama // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198, N3. – P. 270-271-276.
10. Rubanyi G.M. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis / G.M. Rubanyi, A. Johns, K. Kauser // Vascul. Pharmacol. – 2002. – Vol. 38, N2. – P. 89-98.
11. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004 // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2005. – Vol.89, N3. – P. 305-318.
12. Spies J.B. UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata / J.B. Spies, K. Coyne, N.G. Guaou // Obstet. Gynecology. – 2002. – Vol.99, N2. – P. 290-300.
13. Wright K.D. Factorial validity of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ) / K.D. Wright, G.J. Asmundson, D.R. McCreary // Eur. J. Pain.- 2001.- Vol.5, N3.- P. 279-284.

