

А.Л. ТИХОМИРОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, В.В. КАЗЕНАШЕВ<sup>1</sup>, Т.А. ЮДИНА<sup>2</sup>, Э.П. МАВРОМАТИС<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва

# РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

## В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

**В данной статье приведены результаты изучения эффективности применения антагониста прогестероновых рецепторов – препарата Гинестрил (мифепристон) в лечении миомы матки.**

ПРАКТИКА

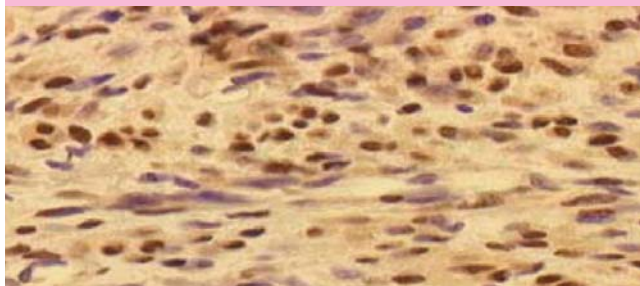
*Ключевые слова: миома матки, антагонисты рецепторов прогестерона, Гинестрил*

Многими врачами по старинке эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста миомы матки, а прогестерон – в качестве «антидота», что приводит к часто необоснованному и стимулирующему увеличению размеров узлов назначениям аналогов натурального прогестерона для лечения больных миомой матки. Однако уже достаточно давно опубликованы данные о возрастании клеточности и митотической активности миомы у пациенток, получавших прогестерон [1]. В дальнейшем появилось больше фактов, предполагающих значительную роль прогестерона в росте лейомиомы матки. Так, Tiltman [2] продемонстрировал значительное возрастание количества митозов в одном поле зрения в гистологических препаратах миоматозного узла у пациенток, получавших Медроксипрогестерона ацетат, по сравнению с контрольной группой. Kawaguchi et al. [3] при исследовании роли влияния фаз менструального цикла на уровень митозов в лейомиоме выявили, что в секреторную фазу число митозов было значительно больше, чем в пролиферативную фазу или во время менструации, соответственно 12,7/3,8/8,3 на 100 полей зрения. Та же группа авторов при изучении ультраструктурных свойств культивированных клеток лейомиомы и нормального миометрия обнаружила, что клетки миомы и миометрия в среде, содержащей эстрогены и прогестерон, были более активны под электронным микроскопом, чем в контрольной среде и среде, содержащей только эстрогены. В клетках лейомиомы под воздействием эстрогенов и прогестерона возрастало количество миофиламентов и плотных телец. Было также выявлено увеличение рецепторов прогестерона в лейомиоме по сравнению с нормальным миометрием. В миометрии в равных количествах экспрессируются альфа- и бета-типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с бета-типом рецептора, альфа-тип, в свою очередь, ингибирует экспрессию бета-типа. В 40% на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется бета-тип рецепторов прогестерона [4].

В наших исследованиях при иммуногистохимическом окрашивании срезов миоматозных узлов было выявлено, что более 90% клеток пролиферирующих миом матки содержат рецепторы прогестерона (рис. 1).

Важно также выделить клинические наблюдения, доказывающие ключевую роль прогестерона в росте лейомиомы матки. В частности, нами было установлено, что миома матки, как правило, развивается при овуляторных менструальных циклах, что было доказано целым рядом исследований функциональных тестов гормональной активности яичников, исследованием половых гормонов в крови и гистологическими данными при резекциях или удалениях яичников во время операций по поводу миомы матки, свидетельствующих о регистрации в них желтых тел и множественных белых тел. В исследованиях [5] показано, что комбинация агонистов ГнРГ с Медроксипрогестерона ацетатом не приводит к уменьшению размеров миоматозного узла, как это наблюдается при применении только ГнРГ-агонистов (аГнРГ). Наоборот, использование у пациенток с лейомиомой матки препарата, обладающего антипрогестероновым эффектом, RU486 вызвало уменьшение размера лейомиомы на 49% через 12 нед. после начала лечения. Сывороточный уровень эстрадиола, эстрона и прогестерона в раннюю фолликулярную фазу при этом не изменялся.

**Рисунок 1.** Иммуногистохимическое окрашивание среза миомы матки с антителами к рецепторам прогестерона. Реакция средней степени интенсивности. Ув. x 200



Иммуногистохимические исследования выявили значительное уменьшение количества рецепторов прогестерона в лейомиоме, в то время как уровень рецепторов эстрогенов не изменялся, что предполагает возможность регрессии миоматозного узла посредством прямого антипрогестеронового действия [6]. В одном из исследований [7] с помощью маркера пролиферации клеток PCNA было показано, что эстрадиол и прогестерон стимулируют пролиферацию клеток лейомиомы, а клетки нормального миометрия пролиферируют только в ответ на добавление эстрадиола. Помимо этого, установлено, что максимальные значения индекса метки PCNA наблюдаются в секреторную фазу менструального цикла, в которой доминирует прогестерон. Было также выявлено, что прогестерон, являющийся основным митогеном лейомиомы матки, способен значительно повышать экспрессию эпидермального фактора роста (EGF), при этом эстрадиол не оказывает никакого эффекта на экспрессию этого фактора роста. Оценив представленные выше результаты исследований, представляется возможным пересмотреть бытовавшую ранее концепцию ведущей роли эстрогенов в патогенезе лейомиомы матки. Вместе с тем важно отметить, что эстрогены выполняют вспомогательную функцию, т. е. обеспечивают возможность прогестерону проявлять свою активность в отношении роста и развития лейомиомы матки. Кооперация этих двух гормонов прослеживается и на уровне факторов роста, как уже отмечалось выше, опосредующих гормональное влияние на узлы лейомиомы

матки. То есть прогестерон, безусловно, способствует росту миомы матки.

**■ Блокаторы рецепторов прогестерона способны оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии**

Таким образом, совершенно очевидно, что блокаторы рецепторов прогестерона способны оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии. В 1980 г. исследования компании Roussel Uclaf привели к созданию первого антигестагена RU-486 (антипрогестина), который впоследствии получил международное непатентованное наименование (МНН) мифепристон [8]. Вообще, антипрогестины (АП) – стероидные соединения, подавляющие действие гестагенов на уровне рецепторов. Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней вызывает «неэффективную» конформацию рецепторов и предотвращает таким образом их связывание с прогестероном. Большинство АП, разработанных для клинического применения, на сегодняшний день представляют собой составы стероидного происхождения. Мифепристон (RU38486; 11-[4-(Диметиламино)фенил]-17-гидрокси-17-(1-

# ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг, 30 таблеток

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ (размером до 12 недель беременности)**

- Уменьшает размеры миоматозных узлов на 47-58% и предотвращает появление новых<sup>1</sup>
- Позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию<sup>2</sup>
- Не вызывает эстрогенного дефицита и тромботических осложнений<sup>2</sup>
- Высокая приверженность лечению — однократный суточный пероральный прием<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Самойлова Т. Е., Гус А. И., Аль-Сейкал Т. С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 17-14 сентября 2004 г.  
<sup>2</sup> Самойлова Т. Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 3 № 13, С. 68 – 62  
<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, Р N 270312 - 02/002340



пропинил)-эстра-4,9-диен-3-он) представляет собой состав, полученный из 19-нортестостерона с замещением бета-арилом. Радикал, замещенный в положении С17, связан с определенными прогестагенами. Радикал, замещенный в положении С11, связан с общей структурой антиэстрогенов трифенилэтиленовых серий. Боковая цепь С11 b придает RU38486 антагонистические свойства относительно глюкокортикостероидов и гормонов беременности. Общая структура онапристона (ZK 98 299; 11b-[4-(Диметиламино)фенил]-17a-гидроксипропил-17b-(3-гидропропинил)-13a-метил-4,9-диен-3-он) аналогична таковой мифепристона. CDB 2914 (ветвь Национального института по проблемам

**■ В результате ежедневного использования мифепристона в течение 3 мес. наблюдалось уменьшение размера лейомиомы матки, по данным УЗИ, до 43,7–58,3%**

детского здоровья и развития человека [NICHD] по исследованию контрацептивов [CDB]) является производным 19-норпрогестерона, также с замещениями 11b-арилом. Во всех опубликованных исследованиях CDB 2914 продемонстрировал антагонизм относительно прогестерона без какого-либо агонистического действия. Составы Org 33628 и 31710 чаще всего являются антагонистами. Азоприснил (J 867) является гидрофобным оксимом: бензальдегид-4-[(11b,17b)-17-метокси17-(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11-ил]-1-оксим (химическая реферативная служба [CAS] с замещениями в положении 11. Важно подчеркнуть, что суффикс «иснил» служит различительным признаком: в то время как мифепристон и онапристон (имея одинаковый суффикс «пристон») в основном являются антагонистами лигандов РП, азоприснил оказывает частичное агонистическое действие по отношению к РП. Таким образом, со времен открытия антипрогестина мифепристона были синтезированы сотни аналогичных составов, которые можно объединить в большое семейство лигандов рецепторов прогестерона. Однако мифепристон применяется и для прерывания беременности и в таком качестве имеется в продаже во многих странах. Негативный имидж мифепристона, связанный с абортами, очевидно, ограничил во многих странах, где аборты запрещены, вовлечение крупных фармацевтических компаний в исследование АП в лечебных целях. Действительно, изначально мифепристон был создан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках. В последующем была показана его эффективность в отношении миомы матки. Хорошо известным в РФ представителем данной группы препаратов является Гинестрил. По нашим данным, в течение 3-месячного курса лечения Гинестрилом в дозе 50 мг/сут миоматозные узлы уменьшаются в среднем на 50–60%. Такой же результат зафиксирован нами при назначении 50 мг 1 раз в 2 дня, т. е. при вдвое меньшей суточной дозе. Другими авторами также описаны результа-

ты клинических испытаний мифепристона при лечении миомы матки. При использовании мифепристона 10, 20 или 50 мг/сут в течение 12 нед. наблюдалось уменьшение размера миомы на 41–44% [9], применение 25 мг или 50 мг в день мифепристона в течение 3 мес. приводило к уменьшению размера лейомиомы от 25 до 49% [10]. Европейские исследователи рекомендовали использовать мифепристон (50 мг/день в течение 3 мес.) для лечения симптоматических миом матки [11]. На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова РАМН в 2003 г. была определена эффективность мифепристона в дозах 50 и 25 мг/сут у пациенток с лейомиомой матки размером, соответствующим до 12 нед. беременности. В результате ежедневного использования мифепристона в течение 3 мес. наблюдалось уменьшение размера лейомиомы матки, по данным УЗИ, до 43,7–58,3% и интенсивности кровообращения, по данным доплерометрии, на 10,2–12,4%. Общие размеры матки уменьшались на 10–25%. У 92% пациенток во время лечения наблюдалась аменорея. В Федеральном руководстве РФ по гинекологии (2008) рекомендовано использование мифепристона (Гинестрил) при лейомиоме матки в дозе 50 мг перорально 1 раз в сутки в течение 3 мес. In vitro доказано антипролиферативное, проапоптотическое и антифибринолитическое действие АП на миоматозные узлы, а также продемонстрирована способность АП снижать в миоме матки экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, аденомедулина и их рецепторов, повышать деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем увеличения матриксных металлопротеиназ, уменьшения их тканевых ингибиторов, а также коллагена. Наши клинические данные показывают, что лечение миомы матки АП, в отличие от использования аГнРГ, не сопровождается гипоестрогенизмом, потерей костной массы, депрессиями. Безусловно, терапевтическое лечение миомы матки наиболее эффективно при ее небольших размерах, по нашим данным, до 2–3 см в диаметре. Большие миомы матки – это хирургическая патология, при которой, однако, практически всегда матку можно сохранить, что особенно актуально при репродуктивных планах

**■ В Федеральном руководстве РФ по гинекологии (2008) рекомендовано использование мифепристона (Гинестрил) при лейомиоме матки в дозе 50 мг перорально 1 раз в сутки в течение 3 мес.**

женщины. При этом известно, что миома матки является одной из основных причин аномальных маточных кровотечений и железодефицитной анемии, препятствующих согласию анестезиологов на проведение миомэктомии. Гинестрил в качестве предоперационного адьюванта у таких больных ингибирует ангиогенез (снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста – СЭФР-А) и достаточно быстро вызывает аменорею без развития гипоестрогенных симптомов, что позволяет в течение 3 мес. антиане-

мически надежно подготовить пациентку к органосохраняющему хирургическому лечению. С другой стороны, проведенные нами исследования послеоперационного (после миомэктомии, не осложненных эндометриозом) 3-месячного применения Гинестрила по 1 таблетке 1 раз в 2 дня в качестве противорецидивного адьюванта показали эффективность Гинестрила, сопоставимую с использованием аГнРГ, но с меньшими побочными эффектами и более высокой комплаентностью. Значимой клинической перспективой применения Гинестрила при небольших миомах матки в пременопаузе является пульс-терапия 6-месячными курсами с интервалами в 9 мес. вплоть до естественной менопаузы, что может позволить избежать гистерэктомии значительному количеству пациенток. Такая постановка вопроса у больных миомой матки старшей возрастной группы стала возможной после введения Европейским медицинским агентством определения РАЕС (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные

с использованием модуляторов прогестероновых рецепторов) – абсолютно доброкачественные и быстрообратимые незначительные утолщения эндометрия, регистрируемые на УЗИ при использовании модуляторов рецепторов прогестерона.

**■ Гинестрил – один из эффективных и безопасных компонентов дифференцированного подхода к органосохраняющему лечению больших миомой матки**

Таким образом, Гинестрил – один из эффективных и безопасных компонентов дифференцированного подхода к органосохраняющему лечению больших миомой матки.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rein M.S., A.J. Friedman et al. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata // *Obstet. Gynecol.* 1991. №77 (6). P. 923–926.
2. Tiltman A.J. Smooth muscle neoplasms of the uterus // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1991. №9 (1). P. 48–51.
3. Kawaguchi K.S. Fujii et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1989. № 160 (3). P. 637–641.
4. Fujimoto J., Ichigo S. et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and its mRNA in uterine endometrial cancers // *Cancer. Lett.* 1998. №130 (1–2). P. 115–120.
5. Friedman A.J. Clinical experience in the treatment of fibroids with leuprolide and other GnRH agonists // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1989. №44 (5). P. 311–313.
6. Hyder S.M., Huang J.C. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins // *Environ. Health Perspec.* 2000. T. 108. Suppl. 5. P. 785–790.
7. Shimomura Y., Matsuo H. et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. №83 (6). P. 2192–2198.
8. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения: монография. М., 2013.
9. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O.D. Inflammatory mediators and endometrial function – focus on the perivascular cell // *Reprod. Immunol.* 2002. №57. P. 81–93.
10. Baird D.T., Brown A., Critchley H.O.D. et al. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium // *Hum. Reprod.* 2003. №18. P. 61–68.
11. Eisinger S.H., Bonfiglio T., Fiscella K., Meldrum S., Guzick D.S. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2005. №12. P. 227–233.