

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, д.м.н., профессор, **М.П. АРХИПОВА**,
кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов

МИОМА МАТКИ:

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАЧАЛА ВЕКА

Миома матки была, есть и остается самым распространенным гинекологическим заболеванием. По частоте постановки диагноза миома уступает лишь воспалительным болезням гениталий. Однако, учитывая, что последние оказываются корректно верифицированными только у одной трети пациенток, мы настаиваем на абсолютном первенстве миомы. Статистика это подтверждает: лейомиома диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста [1].

Ключевые слова: миома матки, консервативная терапия, модуляторы прогестероновых рецепторов, улифрестала ацетат

Хотя часто миома матки имеет бессимптомное течение, спектр ее побочных влияний на здоровье и качество жизни женщины велик и не всегда выявляется. А ведь, как правило, речь идет о репродуктивном и перименопаузальном возрасте, в котором социальная и экономическая активность женщины может и должна достигать максимума. Меноррагии, железодефицитные анемии, бесплодие, хроническая тазовая боль – вот лишь неполный список этих атрибутов миомы [2–4]. Добавив к нему психологический дискомфорт большинства пациенток, в т.ч. от необходимости прибегать к хирургическому лечению, становится очевидным, что до настоящего времени проблема так же далека от решения, как и 100 лет назад. Когда в начале XX в. великий гинеколог В.Ф. Соловьев произвел гистерэктомию графине С.А. Толстой, жене гения, родившей 13 (!) детей, стала понятна наивность утверждений о связи деторождения и миомы. Актуальным остается постулат об отсутствии консервативных методов излечения от миомы матки. История и современность отличаются набором предлагаемых средств: картофельный сок в XX в., лекарственные растения (все они влияли на симптоматику) до шарлатанских объявлений типа «Безоперационное лечение миомы матки» в XXI. Известно, что лейомиома до сих пор наиболее частая причина гистерэктомии [1, 5], а выбор тактики зачастую определяется размером и расположением узлов. При этом до 30% всех радикальных операций влекут за собой развитие постгистерэктомического синдрома, что существенно влияет на качество жизни пациентки. Бесспорно, эффективная консервативная тактика была бы предпочтительна для этого большого контингента женщин.

Несмотря на распространенность миомы, причины ее остаются неясными. Риск-факторы многообразны и не очень достоверны. К ним относят, например, принадлежность к афро-американской расе, раннее менархе, ожирение, повышенное артериальное давление, употребление красного мяса и алкоголя [6–8]. Употребление комбинированных оральных контрацептивов обладает протективным действием в отношении развития миомы. Таким же

протектором считаются роды в анамнезе (вспомним графиню Толстую).

Очевидно, что развитие и рост миомы зависят от гормонов яичника. Это подтверждается и высокой частотой этого заболевания в репродуктивном периоде и снижением ее в постменопаузе. Долгое время эстрогены считались основным митогенным фактором, однако многочисленные клинические, биохимические, гистологические и фармакологические исследования подтверждают ключевую роль прогестерона и его рецепторов в развитии миомы матки [9–11]. Например, опубликованы данные о более высокой митотической активности клеток миомы в секреторную фазу, сопоставимую с пролиферативной фазой менструального цикла. Было показано, что объем миомы увеличивается в первые 10 нед. гестации, однако остается неизменным во втором и третьем триместрах беременности [12].

■ Прогестерон играет ключевую роль в иницировании молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом является физиологическим регулятором роста миомы. Прогестерон оказывает двойное действие: блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов и непосредственно через ядерные рецепторы прогестерона

В течение последних лет активно изучается роль прогестерона в патогенезе миомы матки. Именно прогестерон играет ключевую роль в иницировании молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом является физиологическим регулятором роста миомы. Прогестерон оказывает двойное действие: блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов и непосредственно через рецепторы прогестерона, принадлежащие к семейству ядерных [13]. Известно два типа рецепторов прогестерона А и Б [14]. Две изоформы прогестероновых рецепторов обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют разные функции в зависимо-

сти от типа клеток и наличия активатора экспрессии генамишени. Б-тип – более сильный активатор транскрипции, чем А-тип. При определенных условиях А-тип может действовать как лигандозависимый трансабдоминальный репрессор других стероидных рецепторов, включая рецепторы прогестерона типа Б, рецепторы эстрогена, андрогенов, минералкортикоидов и глюкокортикоидов. А-тип может действовать как данный репрессор в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона [15, 16].

Накопленные знания о влиянии прогестерона на развитие миомы матки подтолкнули медицинское сообщество к использованию антигестагенов для подавления роста узлов. В 1980 г. был синтезирован первый антигестаген RU-486, известный во всем мире мифепристон. Однако, найдя широкое применение в качестве препарата для медикаментозного аборта, мифепристон тем самым ограничил свои терапевтические возможности в отношении миомы матки, скорее, из-за этических и психологических соображений [17]. Но сама идеология влияния на рецепторы сохранилась и побуждает к поиску новых средств воздействия на них.

Улипристала ацетат (УПА) входит в группу селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМНР). СМНР обладают смешанными агонистическими – антагонистическими свойствами, оказывают прямое антипролиферативное, антифиброзное действие и индуцируют апоптоз в миоматозных узлах [18]. УПА – синтетический СМНР, обладающий частичным тканеспецифическим антипрогестероновым эффектом [19]. Обратимо блокирует рецепторы прогестерона в тканях-мишенях, в эндометрии и клетках миомы, но не здорового миометрия [20]. В исследованиях *in vitro* было показано, что УПА меняет соотношение изоформ ПР (А-тип и Б-тип) в клетках миомы, снижает жизнеспособность клеток, ингибирует экспрессию факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клетках. Проапоптотический эффект улипристала обусловлен активацией митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикула, [20, 21]. Более того, УПА оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, тем самым ингибируя овуляцию и вызывая аменорею. Так как улипристал не изменяет базального уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, концентрация эстрадиола соответствует физиологическому состоянию середины фолликулярной фазы (60–150 пг/мл). Симптомы гипоэстрогении отсутствуют (!) [22]. Особенности влияния УПА на эндометрий получили название РАЕС: Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – специфические для СМНР изменения эндометрия – могут быть ошибочно приняты за гиперплазию эндометрия. При РАЕС на фоне слабой пролиферации в эндометрии отмечается кистозное расширение желез, которое обратимо и не требует прекращения лечения [23, 24].

В настоящее время УПА рекомендован пациенткам со среднетяжелым и тяжелым течением миомы матки в качестве предоперационной терапии.

Многочисленные клинические исследования подтверждают эффективность применения улипристала. В 2012 г. много-

национальной группой ученых под руководством профессора Donnez было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, получившее название PEARL I [25]. В исследование были включены женщины, имевшие миому матки, отягощенную маточными кровотечениями и анемией на предоперационном этапе. Пациентки первой группы (96 человек) и второй (98 человек) получали по 5 и 10 мг улипристала соответственно в течение 13 нед. Группу контроля составили 48 женщин, принимавших плацебо. Участницы основных групп получали препараты железа. Итог: менструальная кровопотеря сократилась у 91 и 92% женщин основных групп и лишь у 19% в группе контроля ($p < 0,001$). Аменорея наступила в течение первых 10 дней терапии в группе женщин, принимавших 5 мг УПА в 50%, и у 70% в группе пациенток, получавших 10 мг препарата. В группе контроля аменорея наступила лишь у 3 пациенток за все время исследования. Уменьшение размеров миоматозных узлов более чем на 25% отмечено у 41% женщин в обеих основных группах и у 18% в контрольной группе ($p = 0,01$). Большинству пациенток по окончании 13 нед. было произведено хирургическое лечение, однако у отказавшихся от такового положительные эффекты от терапии сохранялись в течение 6 мес. Частота неблагоприятных симптомов (головная боль, болезненность молочных желез, приливы) статистически не отличалась в основных и контрольной группах.

Несмотря на то что в результате описанного выше клинического исследования была подтверждена эффективность УПА в сокращении менструальной кровопотери, снижении объема миоматозных узлов, боли и дискомфорта, той же группой ученых было проведено другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEARL II, в котором приняли участие 307 пациенток с теми же симптомами [26]. Основные группы составили 93 женщины (средний возраст $40,1 \pm 6,2$ года), принимавшие по 5 мг УПА, и 103 пациентки (средний возраст $40,7 \pm 6,3$ года), принимавшие по 10 мг улипристала. Третья группа (101 пациентка, средний возраст $40,3 \pm 6,2$ года) получала 3 внутримышечные инъекции 3,75 лейпролида ацетата 1 раз в месяц. Через 13 нед. исследования менструальные кровотечения стали умеренными у 90 и 98% женщин из групп, получавших по 5 и 10 мг УПА соответственно, и у 89% в группе лейпролида ацетата. Сокращение наиболее крупных миоматозных узлов отмечено в группах, получавших УПА по 5 и 10 мг, – на 36 и 42% и на 53% в группе, получавшей лейпролида ацетат. Лейпролида ацетат вызвал статистически достоверно уменьшение объема матки (47%) по сравнению с группами УПА (20 и 22%). Однако аменорея была достигнута быстрее в группах УПА по сравнению с группой лейпролида ацетата ($p < 0,001$). Облегчение болевого симптома, улучшение качества жизни и повышение уровня гемоглобина сопоставимы во всех группах. По окончании клинического исследования около половины пациенток были прооперированы, однако у отказавшихся от хирургического лечения эффект уменьшения размера миоматозных узлов был более стойким в группах УПА по сравнению с группой лейпролида ацетата в течение 6 мес. Средний уровень маркеров костной резорбции был досто-

верно выше в группе лейпролида ацетата ($p < 0,001$). Частота побочных эффектов была также более выражена в этой группе. Приливы наблюдались у 64% женщин против 26 и 24% из групп УПА. Таким образом, было подтверждено, что терапия улипристала ацетатом сопоставимо эффективна в отношении снижения кровотечений и уменьшения размеров миоматозных узлов по сравнению с препаратом аГНРГ и влечет за собой менее выраженные побочные эффекты.

■ Воздействуя на звенья патогенеза и корректируя соотношение изоформ прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат обладает антипролиферативным, проапоптическим и антифиброзным действием на миоматозные узлы. Последнее масштабное исследование PEARL III подтвердило эффективность и безопасность длительного применения препарата

Третий уровень клинических исследований PEARL III, результаты которого опубликованы в 2014 г., принципиально отличался от двух предыдущих [27]. Целью его было оценить эффективность и приемлемость длительного применения препарата в режиме пульс-терапии. 209 женщин с «симптомной» миомой матки получали вплоть до четырех 3-месячных курсов УПА по 10 мг ежедневно. После первого курса УПА аменорея наблюдалась у 79% женщин с медианой до ее развития 4 дня. Медиана изменения объема миоматозного узла составила 45%. Частота аменореи составила 89, 88 и 90% у 131, 119 и 107 женщин, получивших два, три и четыре курса УПА соответственно. Во всех результатах биопсии эндометрия обнаруживались доброкачественные изменения без гиперплазии. Важно отметить, что у женщин, участвовавших в исследовании, была возможность провести хирургическое лечение после первого курса терапии. Однако целью для большинства пациенток было избежать хирургического вме-

шательства, и они решали продолжить терапию и получать дополнительные курсы УПА. Можно было бы ожидать, что симптомы, вызванные миомой матки, могли возобновиться в промежутках между курсами. Однако выраженность менструальных кровотечений после окончания каждого курса прогрессивно снижалась. Более того, через 3 мес. после последнего курса уменьшение размера миоматозных узлов и снижение болевого синдрома преимущественно сохранялось. Эти результаты вместе с данными предыдущих исследований позволяют предположить, что длительные прерывистые курсы СМПР могут вызвать регресс заболевания.

Несмотря на явно недостаточный собственный 3-летний опыт использования улипристала, мы получили несколько случаев отказа женщин от запланированного оперативного лечения вследствие изменившейся симптоматики, прежде всего уменьшения геморрагического компонента, а затем и сокращения объема миоматозной матки (в одном случае – с субмукозным расположением узла). Поэтому не исключено, что после нескольких лет и корректных доказательных исследований препарат сможет быть зарегистрирован как средство консервативного лечения миомы матки.

Но в настоящее время улипристала ацетат рекомендован для предоперационной подготовки женщин с миомой матки. Сокращая размер миоматозных узлов и значительно уменьшая объем менструальной кровопотери, препарат дает хирургу возможность выбора срока и вида операционного вмешательства. Воздействуя на звенья патогенеза и корректируя соотношение изоформ прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат обладает антипролиферативным, проапоптическим и антифиброзным действием на миоматозные узлы. Последнее масштабное исследование PEARL III подтвердило эффективность и безопасность длительного применения препарата. Возможно, результаты продолжающегося по сей день исследования PEARL IV и других выведут улипристала ацетат за рамки лишь предоперационной подготовки и наделят его более широкими полномочиями?



ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. *BMC Women's Health*, 2012, 12: 6. doi:10.1186/1472-6874-12-6.
2. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152: 133-137.
3. Van Voorhis B. A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibroids: review of treatment of uterine fibroids. *JAMA*, 2009, 301: 82-93.
4. Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, Jan., 210 (1): 38.
5. Stewart EA. Uterine fibroids and evidence-based medicine – not an oxymoron. *N Engl J Med*, 2012, 366: 471–3.
6. Qin J, Yang T, Kong F, Zhou Q. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, Jul., 288 (1): 139-48. doi: 10.1007/s00404-013-2797-9. Epub 2013 Apr 4.
7. He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, Wang P. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22 (1): 109-17. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.07.
8. Nagata C, Nakamura K, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *Br J Nutr*, 2009, 101: 1427-31 [PubMed: 19459228].
9. Ciavattini A, Giuseppe JD, Stornoni P, Montik N. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstet Gynecol Int*, 2013, 2013: 173-184. Epub 2013 Sep 12. Review PMID: PMC3791844.
10. Kim J.J., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012, 358 (2): 223-31.

Полный список литературы можно запросить в редакции.