

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

² Городская
Александровская
больница,
Санкт-Петербург

Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии

Н.А. Татарова, д.м.н., проф.¹, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹,
Б.В. Аракелян, д.м.н., проф.¹, М.В. Резник², В.А. Тарасенкова²,
Д.А. Собакина², М.С. Айрапетян, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Нина Александровна Татарова, nina-tatarova@yandex.ru

Для цитирования: Татарова Н.А., Линде В.А., Резник М.В. и др. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-10-16

В статье изложен современный взгляд на этиологию и патогенез миомы матки. Несомненная роль прогестерона в патогенезе миомы обосновывает целесообразность назначения антигестагенов. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности модуляторов рецепторов прогестерона (в частности, мифепристона) в лечении миомы матки, что подтверждают приведенные клинические случаи.

Ключевые слова: миома матки, эстрадиол, прогестерон, мифепристон

Эпидемиология

Миома матки – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний невоспалительного генеза [1–3]. Хотя значимость воспалительного процесса в формировании и росте миоматозных узлов в настоящее время активно изучается, пока исследователи сходятся в том, что воспаление в генезе этого заболевания носит вторичный характер [4].

В настоящее время наблюдается неуклонный и весьма интенсивный рост частоты доброкачественных новообразований тела матки, которые занимают третье место в структуре гинекологических заболеваний.

Частота встречаемости миомы матки, по данным разных авторов, сильно различается. По мнению Л.В. Адамян и соавт., миому матки обнаруживают у 30–35% женщин репродуктивного возраста [1], а по данным А.Е. Кармон и соавт. – у 70% [5]. Ввиду того что в конце XX – начале XXI в. миому матки диагностировали у 10–20% женщин в возрасте 30 лет и старше [6, 7] и распространенность данной патологии среди молодых женщин только росла, заболеваемость на текущий момент, по нашему мнению, можно оценить в 35–40%. Следует отметить, что в репродуктивном возрасте миома матки не только оказывает влияние на качество жизни жен-

щины, но и ограничивает ее репродуктивный потенциал [8, 9].

Патогенез

В последнее время считается доказанным, что миома матки, как и любая опухоль, носит моноклональный характер, то есть развивается из одной мутировавшей клетки или клона клеток. Для обозначения данного процесса даже был предложен термин «клональная экспансия» [10]. Однако это не упрощает представлений о патогенезе заболевания и не все разделяют данную точку зрения [11].

Исследования последних лет показали, что миоматозные клетки могут возникать в результате повторяющихся мутаций различных видов, то есть понятие «миома матки» не однородно [12].

Цитологические характеристики собственно миоматозных клеток также весьма разнообразны, если не противоречивы. Основные структурные элементы миоматозного узла – зрелые гладкомышечные клетки без признаков атипии [11]. Часть клеток миомы матки, в отличие от зрелых клеток миометрия, проявляют свойства, характерные для



стволовых клеток [13]. Один из видов миомы матки – причудливая миома (гигантские клетки с крупными ядрами) – редкая опухоль с гистологическими признаками, которые могут имитировать атипические митозы, что часто приводит к путанице с лейомиосаркомой [14].

Некоторые авторы в миоматозных узлах наблюдают повышение [15], а другие, наоборот, снижение [16] экспрессии как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов при снижении экспрессии рецепторов витамина D.

К общепринятым факторам риска развития миомы матки относятся раннее менархе, негроидная раса, наследственная предрасположенность и отсутствие родов в анамнезе [12, 17, 18].

Часто наблюдается сочетание заболеваний миометрия и эндометрия. Одни авторы считают, что аденомиоз и миома матки возникают независимо друг от друга [19]. Другие находят, что миома матки у пациенток с аденомиозом встречается гораздо чаще, чем в общей популяции [18]. На возможность подобного развития событий косвенно указывает тот факт, что появление и разрастание эндометриальных желез и стромы в ткани миометрия сопровождаются гипертрофией и гиперплазией миоцитов вокруг очагов гетеротопии [20]. Третьи, наоборот, склонны рассматривать миому матки как фактор риска развития аденомиоза [21, 22].

Создается впечатление, что однозначного ответа на вопрос, что такое миома матки, не существует [10]. Так, по мнению N. Chabbert и соавт., миома матки может быть следствием генетических нарушений, иметь гормональное происхождение или возникать в результате каких-либо внутриутробных нарушений [23]. Другими словами, вполне вероятно, что под термином «миома матки» объединяют схожие по субстрату и клиническим проявлениям, но различные по происхождению и по крайней мере начальным этапам патогенеза добро-

качественные патологические процессы [2].

Роль гиперэстрогении в патогенезе миомы матки неоднозначна. С одной стороны, она представляется очевидной. Некоторые считают ее одной из причин «омоложения» и увеличения частоты встречаемости миомы матки в настоящее время. Дело в том, что изменение репродуктивного поведения современных женщин с отсрочиванием первых родов привело к резкому увеличению количества менструальных циклов. По данным В.Е. Радзинского и А.М. Фукса, среднее количество менструальных циклов за репродуктивный период женщины выросло с 60 в начале XX в. до 400 в начале XXI в., что неизбежно привело к увеличению периодов относительной гиперэстрогении [9]. С другой стороны, считается доказанным, что примерно в 70% случаев опухоль развивается у женщин с нормальным соотношением гормонов эстрогена и прогестерона в течение менструального цикла [7].

Получено убедительное подтверждение того, что эстрадиол как на системном, так и на местном уровне участвует в росте миоматозных узлов. Данные о роли прогестерона в накоплении узлами клеточной массы более противоречивы. Прогестерон и другие прогестины могут как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Однако появляется все больше доказательств того, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном [23]. Половые стероидные гормоны – физиологические регуляторы клеточной пролиферации миометрия.

Прогестерон играет ключевую роль в контроле роста миомы, поскольку является сильным митогеном (индуктором пролиферации). Он усиливает пролиферацию, тормозит апоптоз и активирует ангиогенез. В отличие от нормального миометрия до 90% клеток пролиферирующих

миом матки содержат активные рецепторы прогестерона [24]. В 1990-х гг. в серии исследований установлено, что ткани лейомиомы экспрессируют более высокие уровни ядерных рецепторов прогестерона в отличие от остального неизмененного миометрия [25, 26]. Эстрогены выполняют вспомогательную функцию, то есть обеспечивают прогестерону возможность проявлять активность в отношении роста и развития миомы матки.

Лечение

Современные тенденции в лечении миомы матки ориентируются на представления о механизмах роста миоматозного узла. Используется более активная консервативная тактика ведения пациенток с миомой матки малых размеров (до 12 недель беременности) и более широкое применение медикаментозного лечения [27–29].

Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии миомы матки, эффект от лечения часто оказывается неполным, заболевание прогрессирует, что требует радикального хирургического вмешательства. В связи с этим поиск наиболее доступных и высокоэффективных методов терапии имеет большое практическое значение.

Большинство фармакологических препаратов, зарегистрированных для терапии миомы матки, оказывает временный лечебный эффект с высокой вероятностью быстрого прогрессирования заболевания после их отмены [30, 31]. Кроме того, ряд развивающихся побочных эффектов ограничивает широкое применение данных препаратов у женщин в репродуктивном возрасте [32, 33].

Целью медикаментозного лечения миомы матки является облегчение или ликвидация симптомов и по возможности регресс миоматозных узлов [29]. При выборе варианта медикаментозной терапии следует оценивать не только его эффективность, но и безопасность, переносимость, а также

принимать во внимание его рен-табельность [33].

В 1980 г. исследования французской компании Roussel Uclaf в области синтеза стероидов привели к созданию мифепристона – антагониста прогестерона, синтетического препарата для перорального применения, который получил название RU 486 (по первым буквам компании и номеру команды). Мифепристон (RU-486) — синтетический 19-норстероидный селективный модулятор прогестероновых рецепторов с преимущественно антагонистической активностью в отношении прогестероновых рецепторов и в меньшей степени глюкокортикоидных рецепторов, причем эффект реализуется в основном за счет связывания с рецепторами и устранения действия прогестерона и кортикоидов. В 1988 г. мифепристон был одобрен Всемирной организацией здравоохранения, и Франция стала первой страной, получившей лицензию на применение мифепристона совместно с простагландином для проведения аборта на ранней стадии беременности. На российском рынке препарат появился в 1999 г. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения включила мифепристон в перечень основных лекарственных средств. Мифепристон (в России препарат Гинестрил) – самый изученный селективный модулятор прогестероновых рецепторов, который широко используется в терапии миомы матки.

Еще в 1993 г. А.А. Murphy и соавт. опубликовали статью, в которой описали успешный опыт применения мифепристона в дозе 50 мг для лечения миомы в течение трех месяцев [34].

В 2008–2009 гг. М. Engman и соавт. провели исследование с участием 30 женщин с миомой в пременопаузе, получавших терапию мифепристоном 50 мг через день в течение трех месяцев. На фоне терапии отмечалось достоверное ($p = 0,012$) снижение индекса Ki-67 (отражает уровень пролиферации

эпителиальных клеток молочных желез), а также уменьшение выраженности клинических симптомов (боли и отека в области молочных желез) [29, 32].

А в 2010 г. С. Feng и соавт. пришли к выводу о том, что мифепристон, который к тому времени хорошо себя зарекомендовал и применялся уже более 20 лет в клинической практике по различным показаниям, эффективен в лечении миомы матки в дозе от 5 до 50 мг (курс лечения – три месяца) [3].

Два Кохрейновских обзора за 2013 г. посвящены оценке эффективности и безопасности модуляторов рецептора прогестерона при лечении миомы матки [35, 36]. Были проанализированы 11 исследований ($n = 1021$): пять исследований по мифепристону, четыре исследования по улипристала ацетату, два исследования по азоприснилу. Была отмечена высокая эффективность модуляторов рецепторов прогестерона (в том числе мифепристона) в лечении миомы матки. Мифепристон уменьшал размеры миоматозных узлов на 26–74% и приводил к развитию аменореи в 63–100% случаев.

А.А. Goeyens и соавт. изучали влияние антипрогестининов на процесс апоптоза в клетках рака яичников и установили, что мифепристон более активно влияет на данный процесс. Это позволяет предположить более высокую эффективность мифепристона в отношении уменьшения размеров миоматозных узлов [30]. Мифепристон может ингибировать рост клеток и индуцировать апоптоз более активно, чем ORG-31710 и улипристал [37].

Отечественные исследования также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность мифепристона (препарат Гинестрил) при миоме матки. Профессор Н.И. Тапильская и соавт. представили данные проспективного исследования, в котором приняли участие 20 пациенток, получавших мифепристон в дозе 50 мг в течение трех – шести месяцев [24].

У 17 (85%) пациенток через три месяца объем матки уменьшился на 1/2, у восьми пациенток, продолжавших прием препарата в течение шести месяцев, – на 2/3 по сравнению с исходными данными. При анализе уровней провоспалительных цитокинов спонтанная продукция интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли альфа, определяемая в сыворотке крови у пациенток с миомой матки, не отличалась от таковой здоровых женщин. Однако она оказалась значительно повышенной после лечения мифепристоном, что указывает на эффективность лечения обильных менструальных кровотечений у пациенток с миомой матки.

По данным Т.Е. Самойловой, в результате применения мифепристона в дозе 50 мг/сут в течение трех месяцев у женщин с миомой матки ($n = 30$) отмечены уменьшение кровотечения, сокращение объема матки и доминантных узлов, снижение интенсивности боли. На фоне терапии уменьшалась васкуляризация миомы [28]. И.Ф. Фаткуллин и соавт. наблюдали женщин в возрасте 24–42 лет с интерстициальной миомой матки в сочетании с бесплодием [33]. Всем пациенткам была выполнена лапароскопическая миомэктомия. Одна группа дополнительно после операции получала адъювантную терапию мифепристоном. Рецидивы в виде мелких миоматозных узлов зафиксированы у 48 (38,1%) пациенток. Средний интервал до появления первого рецидива у женщин, получавших после операции мифепристон, составил 26 ± 6 месяца, а у женщин, которым проводилось только хирургическое лечение, – 15 ± 3 месяца. Установлено, что выполнение лапароскопической миомэктомии снижало вероятность наступления беременности в 3,5 раза у пациенток старше 40 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от 2,8 до 4,3, $p = 0,03$), в 1,6 раза у пациенток 35–40 лет (95% ДИ от 1,2 до 2,3,



$p = 0,02$). После хирургического или комбинированного лечения миомы матки беременность наступила у 52 (41,3%) пациенток. Авторы пришли к выводу, что удаление миоматозных узлов далеко не всегда способствует сохранению репродуктивной функции, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста.

Многочисленные исследования эффективности медикаментозной терапии миомы матки с помощью селективных модуляторов прогестероновых рецепторов показали, что мифепристон как наиболее изученный препарат из этой группы отличается эффективностью и высоким профилем безопасности в лечении этого заболевания. На фоне его применения объем миомы уменьшался у 26–74% женщин, что сопоставимо с эффективностью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [11]. После прекращения терапии наблюдался медленный и незначительный рост миомы. Данные рандомизированных испытаний и проспективных исследований показали, что при назначении препарата в высоких дозах (от 10 до 50 мг/сут) частота наступления аменореи сопоставима с таковой при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. При приеме препарата в более низких дозах (5–10 мг/сут) аменорея развивается у 40–70% пациенток. В остальных случаях отмечается значительное сокращение менструального кровотечения [11]. Кроме того, применение мифепристона облегчает состояние пациенток с миомой матки, уменьшая выраженность симптомов и улучшая качество жизни [13]. Мифепристон может быть использован в качестве монотерапии миомы матки, на этапе предоперационной подготовки и в качестве противорецидивной терапии после консервативно-пластических операций на матке по поводу миомы. Далее представлено несколько клинических случаев, подтверждающих описанные свойства мифепристона.

Клинический случай 1

Пациентка А., 39 лет. Первичное бесплодие в течение трех лет.

Анамнез. Наследственность отягощена. У матери в возрасте 49 лет удалена матка с придатками по поводу миомы. Беременностей не было. Контрацепцию отрицает. Партнер обследован – здоров.

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Длина тела матки – 77 мм, максимальный поперечный размер – 76 мм, максимальный передне-задний размер – 57 мм. Длина (тело + шейка) – 110 мм. Объем матки – 174,4 см³. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. Количество визуализируемых миоматозных узлов – больше пяти:

- миома (1) по задней стенке матки в дне (posterior to the axis of the cavity, fundal). Размеры: наибольший диаметр – 43 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 42 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм. По классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) – четвертый тип (intramural);
- миома (2) по левой боковой стенке матки (left to the axis of the cavity). Размеры: наибольший диаметр – 31 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 27 мм. По классификации FIGO – шестой тип (subserosal < 50% intramural);
- миома (3) по передней стенке матки (anterior to the axis of the cavity). Размеры: наибольший диаметр – 31 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм, второй диаметр, перпендикулярный

наибольшему, – 23 мм. По классификации FIGO – пятый тип (subserosal \geq 50% intramural).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 7,0 мм, структура однородная.

Шейка матки. Размеры обычные, длина – 33 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: наибольший размер – 26 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 22 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 29 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм. Кистозные образования не визуализируются.

Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки множественной миомы матки.

Лечение. Пациентка готовилась к программе вспомогательных репродуктивных технологий. Направлена врачом женской консультации на хирургическое лечение миомы. Произведена лапароскопическая консервативная миомэктомия.

После операции в клинике назначен диеногест 2 мг (Визанна) на три месяца в непрерывном режиме, хотя по результатам гистологии признаки аденомиоза или экстрагенитального эндометриоза отсутствовали.

Через три месяца магнитно-резонансная томография показала рецидив миомы матки. Лоцировались три узла размерами 20 × 40, 30 × 40 и 40 × 40 мм. Пересмотрена тактика ведения пациентки (подготовка к вспомогательным репродуктивным технологиям и профилактика рецидивов). Назначен Гинестрил (мифепристон) 50 мг один раз в день в непрерывном режиме в течение трех месяцев.

Повторная магнитно-резонансная томография подтвердила стабилизацию роста и регресс узлов. Обнаружены клинически незначимые узлы размером 20 × 18 мм.

Уровень антимюллера гормона – 1,8 нг/мл (через месяц после

отмены Гинестрила). Следовательно, мифепристон не снижает овариальный резерв.

02.02.2017 проведена подсадка одного эмбриона. Диагностирована маточная беременность.

Эхоструктура миометрия неоднородна, но роста узлов на фоне применения методов вспомогательных репродуктивных технологий и беременности не обнаружено.

02.10.2017 – срочные роды, кесарево сечение. Рождение девочки: масса тела 3000 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Таким образом, Гинестрил позволяет подготовить женщину с миомой матки к запланированной беременности.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 31 год.

Жалобы. Обратилась с жалобами на обильные менструации и анемию (уровень гемоглобина – 98 г/л). Направлена терапевтом.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менструации с 14 лет, установились сразу, цикл регулярный, 25 дней. Менструации обильные в течение семи дней, умеренно болезненные в первые дни цикла. Беременностей не было. Половая жизнь с 18 лет. Постоянного полового партнера нет. Контрацепция барьерная. Наследственность не отягощена.

Соматическую патологию отрицает. Артериальное давление в норме. Индекс массы тела – 18,5 кг/м².

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *anteflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Длина тела матки – 58 мм, максимальный поперечный размер – 58 мм, максимальный передне-задний размер – 50 мм. Длина (тело + шейка) – 92 мм. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозного узла. Количество визуализируемых миома-

тозных узлов – один. Миома (1) по задней стенке матки (*posterior to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 51 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм. По классификации FIGO – пятый тип (*subserosal ≥ 50% intramural*).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 5,0 мм, структура однородная.

Шейка матки. Размеры обычные. Длина – 34 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: наибольший размер – 28 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 17 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 24 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 15 мм. Кистозные образования не визуализируются. Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки миомы матки со средним размером доминантного узла.

Лечение. Пациентка в течение трех месяцев получала лечение Гинестрилом по 50 мг раз в день. На ультразвуковом исследовании отмечено уменьшение объема узла примерно на 40%. Аменорея. Беременность не планировала. Назначен комбинированный оральная контрацептив в непрерывном режиме 63 + 7 (этинилэстрадиол 20 мкг + гестоден 75 мкг). Мифепристон уменьшил интенсивность кровотечений. Аменорея наступила на четвертый-пятый день терапии.

Приведенный клинический случай подтверждает эффективность и безопасность мифепристона в лечении анемии и аномальных маточных кровотечений на фоне миомы матки.

Клинический случай 3

Пациентка Ю., 49 лет.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации обильные болезненные. Двое родов. Находится под наблюдением в те-

чение пяти лет. Первоначально была диагностирована миома матки размером до 12–13 недель беременности.

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная за счет деформации контура миоматозными узлами. Размеры: длина тела матки – 77 мм, максимальный поперечный размер – 76 мм, максимальный передне-задний размер – 57 мм. Длина (тело + шейка) – 110 мм. Объем матки – 174,4 см³. Ультразвуковых признаков аденомиоза не выявлено. Прочие изменения не выявлены.

Миометрий. Структура миометрия неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. Количество визуализируемых миоматозных узлов – больше пяти:

- миома (1) по задней стенке матки в дне (*posterior to the axis of the cavity, fundal*). Размеры: наибольший диаметр – 53 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 42 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 41 мм. По классификации FIGO – четвертый тип (*intramural*);
- миома (2) по левой боковой стенке матки (*left to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 41 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 30 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 27 мм. По классификации FIGO – шестой тип (*subserosal < 50% intramural*);
- миома (3) по передней стенке матки (*anterior to the axis of the cavity*). Размеры: наибольший диаметр – 41 мм, первый диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм, второй диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 23 мм. По классификации FIGO – пятый тип (*subserosal ≥ 50% intramural*).

Эндометрий. Визуализируется четко, толщина – 7,0 мм, структура однородная.



Шейка матки. Размеры обычные, длина – 33 мм.

Яичники: Правый яичник: наибольший размер – 26 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 22 мм. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: наибольший размер – 29 мм, диаметр, перпендикулярный наибольшему, – 24 мм. Кистозные образования не визуализируются.

Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение: ультразвуковые признаки множественной миомы матки со средним размером доминантного узла.

Лечение. Пациентка категорически отказалась от оперативного лечения. Первоначально ей выполнены гистероскопия и диагностическое выскабливание полости матки (подозрение на гиперплазию эндометрия), исключена гиперплазия эндометрия.

Начала принимать Гинестрил в дозе 50 мг один раз в день в течение трех месяцев. Наступила аменорея. Прекратились менструальные боли. Ультразвуковое исследование показало значительное уменьшение (в два

раза – на 51%) доминантного миоматозного узла. Остальные узлы уменьшились незначительно.

Через 12 месяцев пациентка снова прошла курс лечения Гинестрилом по 50 мг через день в течение шести месяцев. По данным ультразвукового исследования, размеры матки составили 60 × 55 × 72 мм. Миоматозные узлы размерами 15–20 мм. М-эхо 2,2 мм. Отмечена стабилизация роста миомы.

Через год пациентке снова назначен курс терапии Гинестрилом в режиме 50 мг через день на протяжении шести месяцев. Контрольное ультразвуковое исследование показало стабилизацию роста миомы матки. Наступила менопауза. Снижение суточной дозы мифепристона до 25 мг позволяет уменьшить вероятность развития нежелательных нейровегетативных явлений и их выраженность у женщин после 45 лет. Таким образом, Гинестрил в переходном менопаузальном периоде дает возможность перевести лекарственную аменорею в естественную менопаузу у женщин с миомой матки. Доказана эффективность и безопасность

приема Гинестрила у женщин в перименопаузе при назначении по 50 мг/сут через день.

Заключение

Приведенные клинические случаи демонстрируют высокую клиническую эффективность терапии миомы матки мифепристомом (препарат Гинестрил). В результате лечения получены следующие результаты:

- снижение объема матки на 27–79%;
- снижение объема миоматозных узлов до 50–74%;
- уменьшение объема кровопотери как следствие повышения уровня гемоглобина через три месяца терапии;
- уменьшение болей в тазовой области у 75% пациенток через два месяца после начала терапии;
- отсутствие отрицательного воздействия на эстрогенозависимые органы и ткани (сердечно-сосудистую систему, костную ткань, молочные железы), поскольку уровень эстрадиола соответствует ранней фолликулярной фазе;
- улучшение качества жизни. ☺

гинекология

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
2. Линде В.А., Волков Н.Н., Добровольский М.С., Иванов А.В. Миома матки и миомэктомия. М.: SweetGroup, 2010.
3. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010. Vol. 109. № 2. P. 121–124.
4. Owen C., Armstrong A.Y. Clinical management of leiomyoma // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2015. Vol. 42. № 1. P. 67–85.
5. Karmon A.E., Cardoso E.R., Rueda B.R., Styer A.K. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. № 5. P. 670–687.
6. Бек У., Коней П., Лицци Л. и др. Акушерство и гинекология: пер. с англ. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997.
7. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
8. Кустаров В.Н., Линде В.А., Аганезова Н.В. Миома матки. СПб.: СПбМАПО, 2001.
9. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Bulun S.E., Moravec M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth // *Semin. Reprod. Med.* 2015. Vol. 33. № 5. P. 357–365.
11. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Что такое миома матки? СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016.
12. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H.R. et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113. № 5. P. 1315–1320.
13. Yin P., Ono M., Moravec M.B. et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 4. P. 601–606.
14. Croce S., Young R.H., Olive E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2014. Vol. 38. № 10. P. 1330–1339.
15. Al Hendi A., Diamond M.P., El-Soheily A., Halder S.K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 4. P. E572–582.

16. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2010.
17. Тихомиров А.Л., Серов В.Н., Жаров Е.В., Лубнин Д.М. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления // АГ-Инфо (журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2006. № 3. С. 3–7.
18. Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition // J. Minim. Invasive Gynecol. 2016. Vol. 23. № 2. P. 164–185.
19. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis // Biol. Reprod. 2015. Vol. 92. № 2. ID 35.
20. Jiang J.F., Sun A.J., Xue W. et al. Aberrant expressed long non-coding RNA in the eutopic endometria of patients with uterine adenomyosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. Vol. 199. P. 32–37.
21. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatization. An MRI study // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 291. № 4. P. 917–932.
22. Streuli L., Santulli P., Chouzenoux S. et al. Activation of MAPK/ERK cell-signaling pathway in uterine smooth muscle cells of women with adenomyosis // Reprod. Sci. 2015. Vol. 22. № 12. P. 1549–1560.
23. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Myoma growth and medical options for treatment // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102. № 3. P. 630–639.
24. Тапильская Н.И., Гайдюков С.Н. Клиническая эффективность применения препарата мифепристон у больных миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54. № 4. С. 65–68.
25. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редуционной терапии // Доктор. Ру. 2013. № 7-1. С. 29–32.
26. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 61–65.
27. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 4. С. 81–88.
28. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 12–18.
29. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1870–1879.
30. Goyeneche A.A., Seidel E.E., Telleria C.M. Growth inhibition induced by antiprogestins RU-38486, ORG-31710, and CDB-2914 in ovarian cancer cells involves inhibition of cyclin dependent kinase 2 // Invest. New Drugs. 2012. Vol. 30. № 3. P. 967–980.
31. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 5. P. 409–420.
32. Engman M., Skoog L., Söderqvist G., Gemzell-Danielsson K. The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. № 9. P. 2072–2079.
33. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции // Доктор. Ру. 2016. № 8-9. С. 32–37.
34. Murphy A.A., Kettel L.M., Morales A.J. et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. № 2. P. 513–517.
35. Shen Q., Hua Y., Jiang W. et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. № 6. P. 1722–1776.
36. Soliman A.M., Yang H., Du E.X. et al. The direct and indirect costs for uterine fibroids: a systematic review of literature between 2000 and 2013 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213. № 2. P. 141–160.
37. Liu R., Shi P., Nie Z. et al. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression // Theranostics. 2016. Vol. 6. № 4. P. 533–544.

Uterine Fibroids Etiopathogenesis Issues and Opportunities of Conservative Therapy

N.A. Tatarova, DM, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, DM, PhD, Prof.¹, B.V. Arakelyan, DM, PhD, Prof.¹, M.V. Reznik², V.A. Tarasenkova², D.A. Sobakina², M.S. Ayrapetyan, PhD¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² City Aleksandrov' Hospital, Saint Petersburg

Contact person: Nina Aleksandrovna Tatarova, nina-tatarova@yandex.ru

The article presents the modern view on the etiology and pathogenesis of uterine fibroids. Undoubted role of progesterone in pathogenesis of myomas justifies the appropriateness of the application of antiprogestogens. The results of clinical studies indicate high efficiency of progesterone receptor modulators (in particular mifepristone) in the treatment of uterine fibroids, which is confirmed by these clinical cases.

Key words: uterine fibroids, estradiol, progesterone, mifepristone