

Современные принципы терапевтического лечения миомы матки

А.Л. Тихомиров

Адрес для переписки: Александр Леонидович Тихомиров, tikhomiroval@yandex.ru

В статье рассматриваются медикаментозные способы лечения миомы матки. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов реализуют лечебный эффект на центральном и локальном уровнях, нарушая функционирование внутриклеточной системы реализации биологических эффектов факторов роста, половых гормонов и других веществ, способствующих прогрессированию миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, гормоны, факторы роста, Бусерелин-депо

Введение

Миома матки, которую диагностируют у 35–70% женщин репродуктивного возраста, по существу остается хирургической патологией и признается главной причиной гистерэктомий. Однако для многих женщин, стремящихся избежать операции, сохраняется необходимость эффективного консервативного лечения. До недавнего времени возможности медикаментозного лечения были ограничены адъювантным подходом – применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Такая терапия, как правило, была непродолжительной

ввиду возможного развития побочных явлений.

Роль прогестерона в стимулировании роста миомы

За последние 15 лет получены доказательства критической роли прогестерона в стимулировании роста миомы. Установлено, что миома матки, как правило, развивается при овуляторной фазе менструального цикла. Это подтверждено результатами исследования функциональных тестов гормональной активности яичников, половых гормонов в крови и гистологическими данными, полученными при резек-

циях или удалениях яичников во время операций по поводу миомы матки (в них выявлены желтые и множественные белые тела).

На клеточном уровне прогестерон способствует росту клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме матки во время лютеиновой фазы. Иммуногистохимические исследования показали, что до 90% клеток, пролиферирующих миомы матки, содержат активные рецепторы прогестерона, который стимулирует выработку эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulinlike growth factor 1 – IGF-1), главных митогенов миомы, и антиапоптотического протоонкогена Bcl-2 [1]. Это свидетельствует о возможности лечения миомы матки с использованием модуляторов рецепторов прогестерона.

Модуляторы рецепторов прогестерона

Семейство модуляторов рецепторов прогестерона включает как чистые агонисты, например собственно прогестерон или про-



гестины, так и чистые антагонисты рецепторов прогестерона. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона занимают в биологическом спектре промежуточное положение и обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими и антагонистическими свойствами.

Действие прогестерона, а также антагонистов рецепторов прогестерона и селективных модуляторов рецепторов прогестерона в тканях-мишенях опосредовано и осуществляется в основном через рецепторы прогестерона. Последние принадлежат семейству ядерных лиганд-активируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. Существует две изоформы рецепторов прогестерона – А (PRA) и В (PRB), которые экспрессируются одним геном с двумя разными местами начала транскрипции. По структуре PRA и PRB различаются только тем, что PRB содержат отсутствующий в PRA N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот. Как следствие, PRB имеет три домена, активирующих транскрипцию (AF-1, AF-2 и AF-3), в то время как PRA – только два (AF-1 и AF-2). Обе изоформы обладают аналогичным свойством относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но выполняют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени.

PRB является более сильным активатором транскрипции, нежели PRA. При определенных условиях PRA может не действовать как фактор транскрипции, однако действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая PRB, рецепторы эстрогенов, андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов, в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона.

Применение улипристала ацетата в лечении миомы матки

Новый селективный модулятор рецепторов прогестерона – ули-

пристала ацетат воздействует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии, подавляет овуляцию, практически не влияя на уровень эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность.

Уже к 2013 г. в условиях *in vitro* было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие улипристала ацетата на миоматозные узлы. Кроме того, подтверждена его способность снижать в миоме матки экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), аденомедулина и их рецепторов, усиливать деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем увеличения матриксных металлопротеиназ и уменьшения их тканевых ингибиторов и коллагена. Однако такие исследования исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации недостаточна информативна.

Именно поэтому на первом этапе изучения улипристала ацетата (2013) нами было проведено клинико-морфологическое исследование роста миомы матки. В исследовании приняли участие 13 пациенток с миомой матки. Критерии отбора: возраст – от 37 до 42 лет, размер матки – соответствующий 16 неделям беременности, размер доминантного узла – 10 см в диаметре, его локализация – интерстициальная с деформацией полости матки, симптоматика – меноррагии. Трехмесячный предоперационный курс лечения улипристала ацетатом способствовал быстрому прекращению тяжелых менструальных кровотечений и уменьшению объема миомы матки без риска развития гиперплазии эндометрия. Необходимо отметить,

что подобные результаты были получены в зарубежных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [2, 3]. Таким образом, мы зарегистрировали индукцию апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток миомы матки [4]. Однако уменьшение только объема паренхимы миомы матки не объясняет значительное (в несколько раз) сокращение размеров, поскольку в простых миомах матки более трети их объема представлено стромой – экстрацеллюлярным матриксом. Кроме того, в росте миомы матки большую роль играют процессы ангиогенеза.

Проведенное в 2014 г. на базе МГМСУ межкафедральное клинико-морфологическое исследование подтвердило предположения, выдвинутые по результатам работ с использованием культур тканей. Было показано, что улипристала ацетат способствует уменьшению объема миомы матки не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и посредством подавления ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, EGF, FGF-2, трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor – TGF)) и в то же время повышения продукции металлопротеиназ 2, 10, 12 и снижения их тканевых ингибиторов 1, 2, 3 [5]. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса миомы.

Одновременное подавляющее влияние улипристала ацетата на паренхиматозный компонент, ангиогенез и экстрацеллюлярный матрикс объясняет быстрое, выраженное и пролонгированное уменьшение объема миомы матки. Последние европейские исследования объясняют еще более тонкие механизмы регрессирующего воздействия улипристала ацетата на миому матки. Безусловно, миома матки – гормонально-зависимое заболевание, в развитии

которого прогестерон играет критическую роль. Однако зависимый от стероидов рост миомы матки локально опосредуется цитокинами и факторами роста [6, 7]. Так, в экстрацеллюлярном матриксе миомы матки, в основном обеспечивающем ее рост, повышена экспрессия активина А – фактора роста из семейства TGF-бета, активирующего синтез фибронектина (одной из самых значимых составляющих экстрацеллюлярного матрикса) и VEGF А. В условиях *in vitro* в культуре гладкомышечных клеток миомы матки показана способность улипристала ацетата блокировать активин А, его рецепторы и VEGF-А, не воздействуя на неизмененный миометрий [8]. Следовательно, важной мишенью улипристала ацетата может быть активин А.

Клиническое исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной миомой матки от 3 до 10 см в диаметре, размером матки до 16 недель беременности, обильными менструальными кровотечениями, которые имели показания к операции по поводу миомы матки. Были отобраны 132 пациентки в возрасте 18–48 лет с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м², регулярным менструальным циклом длительностью 22–35 дней и уровнем фолликулостимулирующего гормона ≤ 20 МЕ/л. Пациентки получили четыре интермиттирующих курса трехмесячного лечения улипристала ацетатом в дозе 10 мг/сут. Период между каждым курсом включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Эффективность и безопасность оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса лечения и через три месяца после завершения последнего. Результаты третьего этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность

и безопасность повторных курсов терапии миомы матки улипристала ацетатом. Так, после первого трехмесячного курса аменорея развивалась у 79% пациенток в среднем через четыре дня, объем миомы матки уменьшился на 45% (от 25 до 66%). После четырех курсов частота аменореи составила 90%, объем миомы матки сократился на 72%. Значительный и стойкий регресс миоматозных узлов позволил отказаться от хирургического вмешательства у части пациенток.

У большей части пациенток под влиянием улипристала ацетата в эндометрии развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения, получившие название РАЕС (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона), приводящие наряду с ановуляцией к аменорее. После прекращения лечения менструальный цикл обычно восстанавливается через четыре-пять недель, при этом достигнутый объем миомы матки может сохраняться до шести месяцев. Кроме того, лечение улипристала ацетатом уменьшает боль, связанную с миомой матки, улучшает качество жизни женщины [9].

Терапевтические возможности Бусерелина-депо при сочетанных доброкачественных заболеваниях матки

Доброкачественные заболевания матки: миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз – представляют актуальную проблему для современной гинекологии. Эти заболевания нередко сочетаются, что затрудняет выбор органосохраняющего лечения у женщин разных возрастных групп.

Так, миому матки в сочетании с эндометриозом чаще выявляют у пациенток в возрасте от 40 до 50 лет. Необходимо отметить, что в этот период в связи с воз-

растной ановуляцией к данным патологиям могут присоединяться и гиперпластические процессы эндометрия, которые в 70% случаев представлены гиперплазией эндометрия без атипии. Около 20–25% женщин с сочетанной гиперпластической патологией матки этой возрастной группы имеют небольшие миомы, аденомиоз и возрастные гиперпластические изменения в эндометрии.

Как их лечить? Казалось бы, самый подходящий вариант лечения в таких случаях – провести лапароскопическую гистерэктомию. Однако вопрос о чрезмерной распространенности и оправданности гистерэктомий при доброкачественных гиперплазиях матки встал уже в 2000 г. Известно, что в России 90% гистерэктомий у женщин даже репродуктивного возраста проводится при абсолютно доброкачественной патологии матки. Средний возраст пациенток, подвергающихся гистерэктомии, составляет 40 лет. Операция приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, характеризующегося выраженным (в два-три раза) снижением выработки эстрогенов уже на второй день после удаления матки даже без придатков в условиях тканевой гипоксии после пересечения яичниковой ветви маточной артерии. Вследствие чего развиваются преждевременные менопаузальные нарушения, которые не только снижают качество жизни достаточно молодых женщин, но и способствуют быстрому старению. При этом встает вопрос о преждевременном использовании менопаузальной гормональной терапии.

Терапевтические возможности аГнРГ в отношении небольших стабильных в размерах миом матки, аденомиоза, гиперплазии эндометрия без атипии апробированы и хорошо известны: современная гормональная контрацепция и улипристала ацетат для стабилизации размеров небольших миом и аденомиоза, прогестины при гиперплазии эндометрия без атипии. А что делать при



сочетании этих процессов, а также в случаях, когда с этими гиперпластическими процессами ассоциируются гормонально-зависимые доброкачественные заболевания молочной железы, которые, как установлено, могут быть эстроген- и прогестеронзависимыми? Наиболее патогенетически обоснованным с целью стероидной абляции будет использование аГнРГ, самым доступным из которых является отечественный препарат Бусерелин-депо. Активное вещество включено в микросферы, что обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови в течение 28 дней.

Помимо гормональной абляции на фоне десенситизации гипофиза и прерывания оси «гипоталамус – гипофиз – яичники – матка» аГнРГ:

- уменьшают пролиферацию в миоме матки, эндометриодных очагах и эутопическом эндометрии благодаря тому, что непосредственно связываются с цитоплазматической мембраной патологических клеток, взаимодействуя со своими специфическими рецепторами;
- угнетают продукты генов, ассоциированных с G1-фазой клеточного цикла, таких как циклин E и p33cdk2;
- угнетают пролиферацию путем повышения внутриклеточной концентрации аннексина V – эндогенного ингибитора протеинкиназы C;
- препятствуют высвобождению промитогенных цитокинов интерлейкина 1-бета и VEGF путем ингибирования пролиферации и неоангиогенеза;
- вызывают апоптоз путем повышения активизации Fas/FasL и Вах-обусловленного механизма апоптоза;
- ослабляют действие антиапоптотического белка Bcl-2;
- угнетают локальную продукцию эстрогенов;
- способствуют снижению экспрессии TGF и его рецепторов, что сопровождается уменьшением в объеме миоматозных узлов.

Кроме того, на фоне терапии Бусерелином-депо происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются неотъемлемыми звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста [10–18].

В ходе исследования у 68 пациенток (в возрасте от 36 до 48 лет) с миомой матки небольших размеров (до 3 см в диаметре) и ультразвуковыми признаками аденомиоза диагноз «диффузная гиперплазия эндометрия» (простая, сложная гиперплазия без атипии) был установлен на основании гистологических исследований проведенного раздельного лечебно-диагностического выскабливания (РЛДВ) слизистой оболочки полости матки (n = 31), гистероскопии + РЛДВ (n = 28), гистероскопии + РЛДВ + гистерорезектоскопии (n = 9). Для лечения сочетанной гинекологической патологии после получения гистологического заключения с первых дней очередного менструального цикла пациенткам был назначен Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг в/м с последующим введением аналогичной дозы каждые 28 дней в течение шести месяцев под контролем (ультразвуковое исследование один раз в три месяца). Для оценки эффективности проведенной терапии всем пациенткам проведена Pipel-биопсия эндометрия через один-два месяца после последней инъекции Бусерелина-депо. Результаты исследования показали, что эффект противорецидивного лечения гиперплазии эндометрия Бусерелином-депо у больных миомой матки небольших размеров с признаками аденомиоза составил 83–93,3% (клеточный состав соответствовал фазе менструального цикла или в аспирате отсутствовали клетки эндометрия (атрофия эндометрия)). Уменьшились объемы узлов миомы матки (до 50% объ-

ема) и редуцировались ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза.

Следует отметить, что при использовании Бусерелина-депо в перименопаузе проводимая терапия может совпасть с периодом естественной менопаузы. Тогда медикаментозная менопауза плавно перейдет в физиологическую, обеспечив тем самым безрецидивность проводимого лечения.

Известно, что у некоторых пациенток репродуктивного возраста через 4–12 месяцев по окончании терапии аГнРГ происходит рецидив, поэтому в этой возрастной группе по окончании применения аГнРГ с целью супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы целесообразно проведение стабилизирующего этапа с использованием современных гормональных контрацептивов до планируемой беременности или вплоть до менопаузы.

Заключение

Можно констатировать, что повторные трехмесячные курсы перорального применения улипристала ацетата в дозе 10 мг один раз в день позволяют эффективно контролировать кровотечения и боль, уменьшают объем миомы и восстанавливают качество жизни на долгий срок. Иначе говоря, применение улипристала ацетата можно считать эффективным и хорошо переносимым длительным медикаментозным лечением миомы матки.

При сочетанных доброкачественных поражениях матки (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции с помощью Бусерелина-депо является способность препарата не только регрессировать миому матки, но и вызывать атрофические процессы в эндометрии, что позволяет использовать его при сочетании миомы матки с аденомиозом, типичной гиперплазией эндометрия и тем самым сократить количество радикальных хирургических вмешательств. ❧

Литература

1. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013.
2. 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.
3. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 5. P. 421–432.
4. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. Первые клинико-морфологические результаты лечения больших миомой матки с использованием улипристала ацетата // Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 29–33.
5. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. и др. Подавление ангиогенеза и продукции факторов роста в сочетании с индукцией активности металлопротеиназ в лейомиомах матки после курса терапии улипристалом // Проблемы репродукции. 2014. № 4. С. 28–33.
6. Islam M.S., Protic O., Stortoni P. et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. № 1. P. 178–193.
7. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. № 6. P. 772–790.
8. Ciarmela P., Carrarelli P., Islam M.S. et al. Ulipristal acetate modulates the expression and functions of activin A in leiomyoma cells // Reprod. Sci. 2014. Vol. 21. № 9. P. 1120–1125.
9. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. № 6. P. 1565–1573.
10. Berkkanoglu M., Arici A. Immunology and endometriosis // Am. J. Reprod. Immunol. 2003. Vol. 50. № 1. P. 48–59.
11. Bifulco G., Miele C., Pellicano M. et al. Molecular mechanisms involved in GnRH analogue-related apoptosis for uterine leiomyomas // Mol. Hum. Reprod. 2004. Vol. 10. № 1. P. 43–48.
12. Chegini N., Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma // J. Soc. Gynecol. Investig. 2003. Vol. 10. № 1. P. 21–26.
13. Chegini N., Luo X., Ding L., Ripley D. The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy // Mol. Cell. Endocrinol. 2003. Vol. 209. № 1–2. P. 9–16.
14. Chegini N., Ma C., Tang X.M., Williams R.S. Effects of GnRH analogues, 'add-back' steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression // Mol. Hum. Reprod. 2002. Vol. 8. № 12. P. 1071–1078.
15. Di Blasio A.M., Di Francesco S., Abbiati A., Vigano P. Genetics of endometriosis // Minerva Gynecol. 2005. Vol. 57. № 3. P. 225–236.
16. Di Lieto A., De Falco M., Pollio F. et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas // J. Soc. Gynecol. Investig. 2005. Vol. 12. № 2. P. 123–128.
17. Ding L., Xu J., Luo X., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone and transforming growth factor beta activate mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase and differentially regulate fibronectin, type I collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 expression in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 11. P. 5549–5557.
18. Ellsworth B.S., Burns A.T., Escudero K.W. et al. The gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor activating sequence (GRAS) is a composite regulatory element that interacts with multiple classes of transcription factors including Smads, AP-1 and a forkhead DNA binding protein // Mol. Cell. Endocrinol. 2003. Vol. 206. № 1–2. P. 93–111.

Modern Principles of Therapeutic Treatment of Uterine Fibroids

A.L. Tikhomirov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Aleksandr Leonidovich Tikhomirov, tikhomiroval@yandex.ru

Here, medicated therapeutic approaches for uterine fibroids are discussed. Selective modulators of progesterone receptors and antagonists of gonadotropin-releasing hormones exhibit their therapeutic effects by acting both at central and local levels by affecting intracellular signaling pathways from growth factors, sex hormones and other substances contributing to progression of uterine fibroids.

Key words: uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia, hormones, growth factors, Buserelin-depo