

Т.Е. САМОЙЛОВА, д.м.н., профессор, Институт усовершенствования врачей
ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва,
Д.Ж. МАКСУТОВА, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Казахского национального
медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

В настоящее время в связи с появлением новых средств и методов, тормозящих рост опухоли и способствующих регрессу симптомов заболевания, меняются подходы к ведению и лечению пациенток с миомой матки. Это касается как хирургических методов, так и медикаментозных способов лечения.

Ключевые слова: лейомиома матки, лапароскопия, миоматозные узлы

Выделяют три основных подхода к хирургическому и медикаментозному методам лечения лейомиомы матки.

Радикальные операции – гистерэктомия, применяемая при лейомиоме матки больших размеров и у женщин с реализованной репродуктивной функцией, при сочетанной патологии органов малого таза, а также при неэффективности других методов лечения.

Органосохраняющие операции – к ним относятся миомэктомии различными доступами или органосохраняющие малоинвазивные методы лечения (эмболизация маточных сосудов, ФУЗ-абляция миоматозных узлов).

Медикаментозное лечение, направленное на контроль роста лейомиомы и торможение развития симптомов заболевания.

Совершенствование лечения происходит постоянно и преимущественно в двух направлениях: использование новых технологий в хирургических операциях (что позволяет производить более щадящие операции и уменьшить риск осложнений) и расширение арсенала медикаментозного воздействия, что является более патогенетически обоснованным и востребованным в настоящее время. Особенно это касается женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности, поскольку лейомиомы встречаются при 0,9–3,9% беременностей [5]. Почти у 40% пациенток с множественными миомами наблюдается бесплодие. По контрасту с этим только у 5% пациенток с бесплодием диагностированы миомы [2].

Сложность выбора способа ведения и лечения больных лейомиомой матки состоит в том, что нет единого критерия в качестве основного результата: уменьшение размеров опухоли, регресс клинической симптоматики или возможность избежать хирургического лечения. Тем более понятие «качество жизни» индивидуально для каждой женщины. Оно может заключаться в ослаблении боли и кровотечений, в возможности избежать хирургической операции или в решении проблемы деторождения.

Тактика ведения и лечение пациенток с крупными и симптоматическими фибромами матки не вызывает сомнений:

оперативное вмешательство или эмболизация маточных артерий с учетом показаний и противопоказаний к каждому из них. Однако для пациенток с бессимптомным течением заболевания и увеличенной маткой не всегда можно сразу определить наилучший метод лечения. С клинической точки зрения нет ясности, стоит ли рекомендовать миомэктомии пациенткам с небольшими бессимптомными миоматозными узлами. Целесообразно информировать женщину о том, что при будущей беременности повышены риски роста миоматозных узлов, болевого синдрома, что, возможно, приведет к осложнению беременности. Выжидательная тактика ведения таких пациенток заключается в регулярных клинических обследованиях и проведении УЗИ органов малого таза, но при изменениях в течении заболевания (рост узлов, появление клинической симптоматики) следует перейти к хирургическому или медикаментозному лечению.

Проведение органосохраняющих операций даже лапароскопическим доступом часто сопряжено с высоким интраоперационным риском кровотечения, образованием спаечного процесса, рецидива миоматозных узлов в течение последующих лет [4]. Поэтому с целью минимизации травматизации и снижения риска осложнений во время и после операций, а также в связи с созданием принципиально новых лекарственных средств стали применять комбинированный метод лечения лейомиомы матки [6].

Учитывая относительную простоту применения по сравнению с хирургическим методом, медикаментозное лечение лейомиомы матки представляет собой весьма привлекательную методику. Оно, безусловно, предпочтительнее, чем хирургическое, у женщин в репродуктивном возрасте с множественными некрупными узлами (до 4–5 см) при отсутствии тяжелой симптоматики и, конечно, у женщин в климактерическом периоде [4].

В настоящее время не вызывает сомнений гормонозависимый характер лейомиомы матки и центральная роль половых стероидов – эстрогенов, прогестерона и их рецепторов в моделировании роста, дифференцировки и функции миометрия [1]. Считается, что влияние эстрогенов и прогестерона комплементарно. Реализация митогенного действия половых стероидов осуществляется через местные ауто- и паракринные факторы (факторы роста, цитокины и др.), продуцируемые гладкомышечными клетками и фибробластами.

Результатами нарушения продукции факторов роста является ускорение клеточной пролиферации, гипертрофия клеток, увеличение объема межклеточного матрикса, активация процесса ангиогенеза в миометрии, нередко сочетающиеся [1].

Эти научные данные, полученные в последние десятилетия, не только внесли определенную ясность в понимание механизмов влияния половых стероидов на рост лейомиомы матки, но и наметили новые направления в медикаментозном лечении.

Эффективная стратегия гормонотерапии лейомиомы матки заключается в целенаправленном подавлении стимулирующего воздействия стероидных гормонов на опухолевые клетки [7]. Для лечения лейомиомы матки предлагалось применение многих групп препаратов, но незначительное количество рандомизированных работ не позволяет сделать окончательных выводов об эффективности лечения.

Так, в конце 80-х – 90-е гг. были описаны механизмы действия половых стероидов на внутриклеточном уровне, клонированы эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, рецепторы к человеческому гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ), а позднее обнаружены рецепторы ГнРГ непосредственно в ткани миоматозных узлов. В результате были созданы новые классы препаратов: аналоги ГнРГ и антипрогестагены. Именно применение аналогов ГнРГ для лечения гормонозависимых заболеваний в то время рассматривалось как альтернатива хирургическому лечению. Но исследования и опыт применения этих средств продемонстрировали кратковременность достигаемого эффекта: в течение 6–4 месяцев после

лечения у большинства женщин репродуктивного возраста происходит рецидив роста матки и миоматозных узлов [6]. Кроме того, для этих средств характерны значительные побочные эффекты, в частности снижение плотности костной ткани на 2–7%, неблагоприятные изменения липидного профиля, что значительно ограничивает их использование.

В настоящее время для медикаментозного лечения лейомиомы матки применяется принципиально новый препарат мифепристон – синтетический стероид с активностью антигестагена, поскольку, согласно современной концепции патогенеза этого заболевания, оно является стероидзависимым с доминирующим влиянием прогестерона. Механизм действия мифепристона заключается в образовании стабильных димеров рецепторов прогестерона на уровне эндометрия и миометрия, не обладающих прогестагенной активностью. Мифепристон не влияет на минеральную плотность костной ткани и не вызывает вегетососудистые реакции, поскольку сывороточный уровень эстрадиола остается на значениях, соответствующих фолликулиновой фазе. Основным сдерживающим моментом для более широкого и длительного применения этого препарата остается возможное влияние мифепристона на эндометрий из-за отсутствия антипролиферативного эффекта прогестерона, что может привести к закономерной активизации пролиферативной активности в слизистой оболочке матки и вызвать ятрогенные гормонозависимые изменения. Однако многочисленные исследования доказали, что данное состояние эндометрия обратимо без специального лечения: в течение 2–3 месяцев после прекра-

Новые возможности консервативной терапии миомы матки

- Высокая эффективность
- Возможность избежать хирургического лечения
- Возможность сохранить репродуктивную функцию
- Хорошая переносимость
- Не вызывает эстрогенного дефицита
- Нет риска тромботических осложнений
- Препарат выбора для женщин репродуктивного возраста



ООО «Штада Маркетинг»
тел. (495) 783 13 03
www.stada.ru

ГИНЕСТРИЛ®

mifepristone 50,0 mg



регистрационный номер: 002340/02



щения приема препарата происходит самоизлечение [8]. Функция яичников восстанавливается у всех больных через 3–6 недель после отмены препарата.

В исследовательской работе, проведенной китайскими учеными в 1998 г. с целью сравнения результатов и побочных эффектов при лечении лейомиомы матки мифепристонем в суточной дозе 12,5 мг перорально или агонистами ГнРГ в суточной дозе 150 мг подкожно в течение 3 месяцев, было выявлено, что клинические симптомы одинаково уменьшились в обеих исследуемых группах, при этом объем лейомиомы сократился на 20% в 90% случаев в группе, получавшей агонисты ГнРГ, тогда как в группе, получавшей мифепристон,

■ В настоящее время для медикаментозного лечения лейомиомы матки применяется принципиально новый препарат мифепристон (гинестрил) – синтетический стероид с активностью антигестагена, поскольку, согласно современной концепции патогенеза этого заболевания, оно является стероидзависимым с доминирующим влиянием прогестерона.

такой эффект (т. е. уменьшение объема лейомиомы на 20%) наблюдался в 91,1% случаев [9]. Таким образом, авторы предполагают, что мифепристон является наиболее эффективным и перспективным средством в лечении лейомиомы матки.

Eisinger S.H. et al. при применении мифепристона у женщин с симптоматической лейомиомой матки в суточной дозе 5 и 10 мг в течение 6 месяцев отметили, что средний объем матки уменьшился с незначительной разницей в обеих группах: на 48% ($p = 0,001$) в группе, принимавшей 5 мг; и на 49% в группе, принимавшей 10 мг. При этом симптомы, связанные с лейомиомой, значительно уменьшились в обеих группах. Аменорея наблюдалась в 60–65% случаев от общего числа. У пациентов с анемией отмечалось увеличение содержания гемоглобина в среднем на 25 г/л. Простая гиперплазия эндометрия наблюдалась у 28% пациентов без различия между группами, при этом атипической гиперплазии отмечено не было [3].

Нами также была проведена научная работа, целью которой являлось патогенетическое обоснование эффективности неoadъювантной терапии антигестагеном мифепристон (Гинестрил) при лечении лейомиомы матки. Было проведено обследование и лечение 90 женщин с лейомиомой матки репродуктивного возраста, у которых планировалось проведение комбинированного метода лечения и отсутствовали противопоказания к медикаментозному лечению. Основным критерием включения для этих женщин являлась мотивация на сохранение и восстановление репродуктивной функции.

Методом случайной выборки 90 женщин (возраст $39,2 \pm 0,6$ года) разделены на 3 группы. 1-я группа – 30 больных получали мифепристон по 50 мг ежедневно в течение 3 месяцев, 2-я группа – 30 больных получали Золадекс по 3,76 мг подкожно через 28–30 дней также в течение 3 месяцев. По окончании неoadъювантной терапии в течение 7–24 дней

пациентам 1-й и 2-й групп выполнены эндоскопические органосберегающие операции в плановом порядке. 3-я группа контроля состояла из 30 пациенток, которым была проведена миомэктомия лапароскопическим доступом без предварительного медикаментозного лечения.

На фоне медикаментозной терапии контролировалась динамика клинической симптоматики. По окончании терапии в течение 7–24 дней (в зависимости от препарата) проводился тот же комплекс обследования и оперативное лечение в объеме миомэктомии. Ткань эндометрия, миометрия и миоматозных узлов подвергалась гистологическому и иммуногистохимическому исследованию.

На фоне терапии практически у всех пациенток двух групп произошел регресс кровотечений, болевого синдрома и синдрома сдавления соседних органов. У пациенток 1-й группы на протяжении 3 месяцев сохранялась аменорея в 90% случаях, приблизительно в 20% случаев на протяжении 1-го месяца лечения аменорея сопровождалась атипичными приливами в течение 14–21 дня. По завершении терапии количество больных, получавших Золадекс и имеющих жалобы до лечения (93,2%), осталось прежним (в отличие от больных 1-й группы), хотя характер жалоб изменился – стали преобладать симптомы, обусловленные эстроген-дефицитным состоянием. Таким образом, при одинаковой клинической эффективности наибольшая частота и тяжесть побочных эффектов наблюдалась при лечении Золадексом. При анализе гормональных показателей выявлено, что при лечении антигестагеном развивается только гипопрогестеронемия, при лечении аналогами гонадолиберина – гипоэстрогемия.

При анализе эффективности используемых препаратов по инструментальным методам исследования выявлено сокращение объемов матки (на 43,9%) и доминантных узлов (на 46%) при лечении мифепристонем; при лечении Золадексом – на 27,4% (объем матки), но наблюдалось более изолированное сокращение доминантных миоматозных узлов до 51% по отношению к общему объему матки. Данные эффективности медикаментозной терапии подтвердились результатами оперативного вмешательства: длительность оперативного вмешательства и объем кровопотери были достоверно короче и меньше у больных, которым проводилась медикаментозная подготовка, по сравнению с больными без неoadъювантной терапии. Разницы по этим параметрам между группами с различными видами неoadъювантной терапии не наблюдалось.

Проведенные морфологическое и иммуногистохимическое исследования показали, что в ткани лейомиомы под воздействием медикаментозной терапии развиваются дистрофические изменения. Так, при применении антигестагена дистрофические изменения лейомиомы были в основном связаны с нарушением сосудистой проницаемости, а при лечении Золадексом – с накоплением фиброзной ткани. Наиболее значимые изменения под влиянием медикаментозной терапии были получены при иммуногистохимическом исследовании тканей неизмененного миометрия и миоматозных узлов, т. е. на локальном уровне.

Результаты определения экспрессии эстрогеновых рецепторов (в баллах) в ткани лейомиомы у больных продемон-

стрировали ее снижение при проведении медикаментозной терапии. Экспрессия PCNA отмечалась не только в гладкомышечных клетках, но и в эндотелии сосудов, и без лечения показатели экспрессии PCNA в миометрии и лейомиоме были высокими. После лечения мифепристоном отмечалась только тенденция к уменьшению числа клеток с экспрессией PCNA. В ткани опухоли у женщин после лечения Золадексом была выявлена наиболее низкая экспрессия PCNA.

Мы получили несколько неожиданные результаты в отношении bcl-2 ингибитора апоптоза, экспрессия которого отличалась низкой интенсивностью в ткани лейомиомы без лечения и отсутствовала у половины женщин. После лечения мифепристоном и Золадексом отмечалась слабовыраженная тенденция к повышению экспрессии bcl-2 в тканях лейомиомы, особенно в участках отека.

Таким образом, без лечения в тканях миометрия и лейомиомы был выявлен высокий пролиферативный индекс, и на фоне лечения наблюдалось снижение пролиферативного потенциала. Напротив, экспрессия ингибитора апоптоза как до, так и после лечения оставалась низкой интенсивности, т. е. не отмечено влияние медикаментозной терапии на процесс апоптоза. Вероятно, для полноценной оценки апоптоза в тканях необходимо изучение экспрессии не только bcl-2, но и других ингибиторов и индукторов апоптоза (bcl-x, Mcl-1, Вах и Bak).

Данные морфометрии и экспрессии маркера эндотелиальных клеток CD31 свидетельствовали о том, что васкуляризация миометрия без лечения более выраженная, чем лейомиомы. В отличие от миометрия в лейомиомах чаще имелись сосуды с расширенным просветом. В лейомиомах женщин, которым перед миомэктомией назначали медикаментозную терапию (независимо от вида препарата), показатели сосудистой области и диаметра сосудов уменьшались. Следовательно, возможна более низкая васкуляризация лейомиомы, которая достигается при медикаментозной терапии и способствует развитию в последней дистрофических изменений.

Таким образом, лейомиоме матки свойственны повышенная экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов,

высокий пролиферативный индекс в сочетании с низкой экспрессией ингибитора апоптоза, изменение экспрессии факторов роста и более низкая васкуляризация. На фоне терапии происходит понижение экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, индекса пролиферации при отсутствии существенного влияния на процесс апоптоза. Немаловажное значение в развитии дистрофических изменений по мере роста лейомиомы (или на фоне терапии) имеет более слабая васкуляризация последней по сравнению с миометрием.

Данное исследование позволяет выделить следующие преимущества медикаментозной терапии в качестве предоперационной подготовки:

- регресс клинической симптоматики,
- сокращение объема матки и миоматозных узлов,
- развитие дистрофических изменений в миоматозных узлах,
- сокращение длительности оперативного вмешательства и объема интраоперационной кровопотери,
- влияние в сторону понижения на содержание активаторов ангиогенеза в периферической крови независимо от применяемого препарата,
- обеспечение восстановления и сохранения репродуктивной функции благодаря отсутствию повреждающего эффекта на гипофизарно-яичниковую систему.

Таким образом, клиническая эффективность и хорошая переносимость мифепристона позволяют успешно использовать его при лечении лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, возможно, в качестве единственного лечебного средства [16]. При этом представляется актуальным изучение клинической эффективности мифепристона на основе комплексного сравнительного исследования состояния рецепторного аппарата миометрия и опухолевой ткани миоматозных узлов. Результаты предполагаемых исследований позволят более точно определить как показания, так и противопоказания к применению мифепристона при лейомиоме матки. Стоит отметить, что с 2005 г. препарат зарегистрирован и разрешен к применению в РФ под торговым названием Гинестрил.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cook J.D. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation / J.D. Cook, C.L. Walker // *Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 22. – №2.
2. Di Lieto A. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas / A. Di Lieto, M. De Falco, F. Pollio et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 12 (2). – P. 123–128.
3. Eisinger S.H. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata / S.H. Eisinger, S. Meldrum, K. Fiscella et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 243–250.
4. Healy D.L. Uterine fibroids / D.L. Healy, B. Vollenhoven, G. Weston // In: Shaw R.W., Soutter W.P., Stanton S.L., eds. *Gynecology*. 3rd ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. – P. 479–494.
5. Hyder S.M. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones / S.M. Hyder, G.M. Stancel // *Histol. Histopathol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 325–334.
6. Luo X. Leiomyoma and myometrial gene expression profiles and T response to gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) therapy / X. Luo, L. Ding, J. Xu et al. // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 16.
7. Rutherford A.J. Molecular pharmacology // In: *Reproductive Medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals* / Ed. O.J. Bart, M. Fauser. – 2003. – P. 313–362.
8. Steinauer J. Systematic review of Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata / J. Steinauer, E. Pritts, R. Jackson et al. // *J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103. – №6. – P. 1331–1336.
9. Zeng C., Gu M., Huang H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1998 Aug; №33 (8): P. 490–2.