

Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата

А.Л.Тихомиров, В.В.Казенашев, О.В.Зайратьяни, И.Б.Манухин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава России

Резюме

Цель – оценить эффективность селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала ацетата (Эсмия) в предоперационной терапии больных миомой матки.

Пациенты и методы. Обследованы 23 больных миомой матки в возрасте от 27 до 42 лет; 13 больным миомой матки в возрасте от 27 до 41 года с целью предоперационного лечения назначали Эсмью (5 мг/сут в течение 3 мес); 10 больных миомой матки в возрасте от 33 до 48 лет – группа контроля. Удаленные узлы миомы подвергались комплексному гистологическому исследованию, включающему иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki-67, фосфогистон, Bax, Bcl-2, Cleaved caspase-3, сосудистому эндотелиальному фактору роста.

Результаты. После 3 мес. лечения препаратом Эсмия у всех 13 пациенток основной группы размеры миомы матки уменьшились в объеме соответственно 2–3 нед беременности, размеры доминантного узла сократились в среднем на $3 \pm 0,4$ см в диаметре, в первом же цикле развилась аменорея (прекратились жалобы на обильные менструации). При этом не было отмечено никаких нежелательных явлений, женщины подчеркивали удобство использования препарата. При морфологическом исследовании обнаружены крупные очаги дистрофических изменений лейомиоцитов, малоактивные периваскулярные зоны роста, склероз псевдокапсулы, единичные фигуры митозов, выраженный апоптоз. С помощью анализа результатов иммуногистохимического исследования получены следующие данные: фосфогистон и Ki-67 – в единичных клетках; Bax – выраженная индукция; Cleaved caspase-3 – отчетливая экспрессия; сосудистый эндотелиальный фактор роста – слабо-умеренная экспрессия; свободных рецепторов прогестерона – 78–87%.

Заключение. Доказано, что под действием улипристала ацетата уменьшается количество и размер гладкомышечных клеток лейомиомы матки, усиливается апоптоз, при этом окружающий миометрий под действием Эсмии не изменяется. Клинически размеры миоматозных узлов и самой матки уменьшаются. Подтвержден механизм регрессионного воздействия улипристала ацетата (Эсмии) на миому матки как селективного тканеспецифичного «неэффективного» конформатора рецепторных белков, подавляющего транскрипцию прогестерона в клетках миомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, гладкомышечные клетки, митозы, пролиферация, апоптоз, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристала ацетат (Эсмия).

First clinical-morphological tendencies of the treatment of patients with myoma of womb with ulipristal acetate

AL.Tikhomirov, VV.Kazenashev, OV.Zayratyants, IB.Manukhin

Summary

The objective. To assess the effectiveness of the selective progesterone receptor modulator ulipristal (Esmia) in presurgical therapy of patients with uterine myoma.

Patients and methods. The examination included 23 patients with uterine myoma aged 37 to 42 years, 13 patients with uterine myoma aged 21 to 41 years who received Esmia (5 mg/day for 3 months) as a presurgical treatment, 10 patients with uterine myoma aged 33 to 48 years – control group. Removed myoma nodules underwent complex histological examination that included immunohistochemical testing with the use of monoclonal antibodies to estrogen and progesterone receptors; Ki-67; phospho-histone; Bax; Bcl-2; cleaved caspase-3; VEGF.

Results. After a 3-month Esmia therapy in 13 patients, the sizes of uterine myoma decreased to correspond to 2–3 wks of gestation, the sizes of the dominant nodule were reduced on the average by $3 \pm 0,4$ cm in diameter, amenorrhea developed as soon as in the first cycle (complaints of profuse menstrual bleeding stopped). No undesirable effects were noted, the women pointed out to the convenient use of the drug. A morphological examination found large sites of dystrophic changes of leiomyocytes; low-active perivascular growth areas; pseudocapsule sclerosis, single mitotic figures, and marked apoptosis. Analysis of the results of immunohistochemical examination found the following results: phospho-histone and Ki-67 – in single cells; Bax – marked induction; cleaved caspase-3 – distinct expression; VEGF – weak-to-moderate expression; expression of progesterone – 78–87%.

Conclusion. As has been demonstrated a decreasing of proliferation and hypertrophy of smooth muscle cells of uterine myoma, under the influence of Esmia; while the surrounding myometrium does not change. The mechanism of the regression effect of Esmia on uterine myoma has been confirmed as a selective tissue-specific «noneffective» receptor protein conformator, inhibiting transcription of progesterone in cells of uterine myoma.

Key words: leiomyoma of womb, smooth muscle cells of uterine myoma, mitoses, proliferation, apoptosis, the selective modulators of the receptors of progesterone, ulipristal acetate (Esmia).

Сведения об авторах

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. Тел. 8 (499) 268-23-30

Казенашев Виктор Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Зайратьяни Олег Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Манухин Игорь Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

В структуре гинекологических заболеваний лейомиома матки (ЛМ) занимает значительное место – диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста [1–3]. ЛМ являются одной из основных причин аномальных маточных кровотечений, железодефицитной анемии, учащенного мочеиспускания, тазовой боли,

диспареунии, бесплодия и выкидышей, что снижает качество жизни пациенток [4–6].

ЛМ развивается при овуляторном менструальном цикле, а прогестерон является индуктором ее роста [1]. На клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток лейомиомы, об этом свидетельствует увеличение экспрессии маркеров

Таблица 1. Клинические показатели пациенток основной группы, М±σ		
Основная группа (n=13)		
клинические показатели	до лечения	через 3 мес после лечения
Возраст, лет	36,7±4,7	
Жалобы, %	84,6 – гиперполименорея 30,8 – симптомы сдавления органов малого таза (учащенное мочеиспускание)	Нет
Размеры миомы матки, неделя беременности	15,4±1,0	12,5±0,9
Размеры доминантного узла (средний диаметр), см	10,0±0,7	6,9±0,4
Локализация доминантного узла	Межмышечная (с центростремительным и центробежным ростом)	
Характер менструаций	Меноррагии	Аменорея
Сопутствующие заболевания	Нет	
Нежелательные явления	Нет	
Оценка удобства применения препарата Эсмия	Отлично	

Таблица 2. Клинические показатели пациенток контрольной группы, М±σ	
Клинические показатели	Контрольная группа (n=10)
Возраст, лет	40,2±4,4
Размеры доминантного узла (средний диаметр), см	3,99±1,85
Локализация доминантного узла, %	80 (n=8) – интрамуральные лейомиомы
	20 (n=2) – субмукозные лейомиомы
Жалобы	Меноррагия

пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы менструального цикла [7]. Иммуногистохимические исследования доказывают, что до 90% клеток пролиферирующих миом матки содержат активные рецепторы прогестерона (РП), являющегося стимулятором эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 1 – главных митогенов миомы и антиапоптотического протоонкогена Bcl-2, и тем самым прогестерон способствует росту миомы [1, 7]. В секреторную фазу цикла экспрессия маркеров пролиферации в клетках ЛМ повышается, а активность апоптоза, соответственно, снижается.

Улипристала ацетат (УА) является мощным и селективным модулятором РП (СМРП) [8–10]. В проведенных исследованиях на культурах клеток ЛМ были продемонстрированы антипролиферативный и проапоптотический эффекты УА на клетки ЛМ, а также отсутствие его воздействия на нормальные клетки миометрия [11]. УА тканеспецифично обратимо конформирует прогестероновые рецепторы в тканях-мишенях, а также подавляет овуляцию без повышения уровня эстрогенов и антиглюкокортикоидной активности [9, 12]. СМРП лишь супрессируют выработку гонадотропинов и действуют непосредственно на эндометрий, вызывая аменорею. СМРП обладают фармакодинамическим эффектом в отношении эндометрия, который может способствовать индукции аменореи [13–15]. Учитывая, что прогестерон оказывает протективный эффект в отношении эстрогениндукцированной пролиферации эндометрия, возникает вопрос о продолжительном использовании СМРП в отношении риска развития гиперплазии эндометрия. В исследованиях применения УА в лечении больных миомой матки показано, что, несмотря на развивающиеся десинхронизации между железами и стромой эндометрия, а также расширение желез, они являются не вполне физиологичными, но полностью доброкачественными и обратимыми через 6 мес после окончания курса терапии [13, 16]. Эти изменения в эндометрии под воздействием УА отнесены к новой морфологической категории – РАЕС (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с использованием модуляторов РП) и авторизованы Европейским медицинским агентством (European Medicine Agency) [17, 18].

В культуре ткани гладкомышечных клеток (ГМК) ЛМ продемонстрированы подавление пролиферативной активности и индукция апоптоза [1, 19]. Однако исследования *in vitro* исключают значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка ин-

декса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна.

Таким образом, целью данного исследования стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста миомы матки *in vivo*.

Материалы и методы

Нами отобраны группы пациенток с миомой матки, клинически однородные по возрасту, размерам миомы матки и доминантного узла, его локализации, клинической симптоматике и гистологическому строению ЛМ (простые или обычные ЛМ). Из исследования были исключены пациентки с сочетанной патологией репродуктивной системы и соматическими заболеваниями (табл. 1, 2).

Всего были обследованы 23 пациентки. **Основную группу** составили 13 женщин в возрасте от 27 до 42 лет (средний возраст 36,7±4,7 года), которым с целью предоперационного лечения назначали Эсмию (5 мг/сут в течение 3 мес), затем были выполнены органосохраняющие операции – миомэктомии. В **контрольную группу** вошли 10 пациенток с ЛМ в возрасте от 33 до 48 лет (средний возраст 40,2±4,4 года), подвергнутые миомэктомии (4 наблюдения) и гистерэктомии (6 наблюдений), выполненным без предоперационной гормональной терапии или контрацепции.

Критерии исключения: пациентки с гормональной терапией или контрацепцией в течение последних 3 мес перед назначением УА, оперативными вмешательствами на репродуктивных органах, онкологическими заболеваниями (в том числе в анамнезе), наличием патологии эндометрия (гиперплазия, полипы и т.д.), шейки матки или яичников на момент операции, системными соматическими заболеваниями и нарушениями обмена веществ.

Проведено комплексное гистологическое, иммуноморфологическое и морфометрическое исследование удаленных узлов ЛМ.

Гистологический метод

Использовали парафиновые блоки, изготовленные из операционного материала – фрагментов ткани лейомиом, фиксированных в 10% нейтральном забуференном формалине и по общепринятой методике залитых в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, полученные на микротоме Leica (Германия), окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизону.

Окрашенные гистологические препараты изучали и фотографировали, используя световой микроскоп DM-LB (Leica, Германия).

Иммуноморфологический метод

Использовали непрямой иммунопероксидазный метод с применением 7 первичных специфических моноклональных антител.

Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, изготовленные из парафиновых блоков с помощью микротомы Leica, помещали на покрытые специальным адгезивом (APES-ацетон) предметные стекла. Эндогенную пероксидазу в депарафинированных срезах блокировали 3% перекисью водорода. Демаскировку антигенов производили по стандартной схеме, в микроволновой печи в течение 20 мин при 600 Вт в 0,1 М растворе цитратного буфера (рН 6,0).

Использовали 7 первичных специфических моноклональных антител к рецепторам эстрогенов (rabbit monoclonal antibody, IgG [SP1], C-term, Spring Bioscience, USA); ПП (rabbit monoclonal antibody, IgG [SP2], C-term, Spring Bioscience, USA); белку Ki-67 (mouse monoclonal antibody, IgG1 [MM1], Leica, UK); маркеру митозов, ядерному белку фосфогистону H3 (Phosphohistone H3 [PHH3], rabbit polyclonal antibody, Cell Marque, Inc., USA); маркеру апоптоза – активной (расщепленной) каспазе-3 (apoptosis-related cysteine peptidase 3 [active], rabbit monoclonal antibody, IgG [E83-77], N-term, GeneTex, Inc., USA); ингибитору апоптоза Bcl-2 (Bcl-2 [124], mouse monoclonal antibody, IgG1, Cell Marque, USA); индуктору апоптоза Вах (Вах-antibody [E63], rabbit monoclonal antibody, IgG, GeneTex, USA).

Гистологические срезы инкубировали с первичными антителами 30–60 мин при температуре 37°C (рабочее разведение антисывороток от 1:100 до 1:400). Для визуализации результата реакции связывания антигена с антителом использовали систему детекции Novolink Polymer Detection System (Leica, UK). Применяли фермент (пероксидазу хрена) в присутствии субстрата (перекиси водорода) и специального реактива (диаминобензидина).

Конечный продукт реакции представляет собой мелкие коричневатые гранулы в участках локализации антигена. Для таких антигенов, как рецепторы к эстрогенам и прогестерону, Ki-67, фосфогистону H3 – это ядра клеток, для других – цитоплазма (активная каспаза-3) и/или цитоплазма и ядра клеток (Bcl-2, Вах).

Проводили общепринятые отрицательные и положительные контрольные процедуры на используемые реагенты и ткани при обработке параллельных срезов. Отрицательный контроль заключался в проведении реакции с исключением первичных специфических антител (путем их замены неиммунным реактивом – бычьей сывороткой) или специфических антигенов. Положительный контроль – с использованием гистологических препаратов рака молочной железы.

После проведения иммунопероксидазной реакции гистологические препараты докрашивали гематоксилином, изучали и фотографировали, используя световой микроскоп DM-LB (Leica, Германия).

Морфометрический метод

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали с помощью полуколичественного морфометрического метода [20].

Вычисляли коэффициенты экспрессии (КЭ) изучаемых антигенов по единой схеме. Визуально оценивали интенсивность окраски клеток (или только их ядер – для рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67, фосфогистона H3) в баллах от 0 до 3 (отрицательная, слабая, умеренная и выраженная окраска) и подсчитывали процент позитивно окрашенных клеток при каждом значении интенсивности окраски (по 1000 клеток в 10 полях зрения с наиболее выраженной иммуногистохимической реакцией при x400).

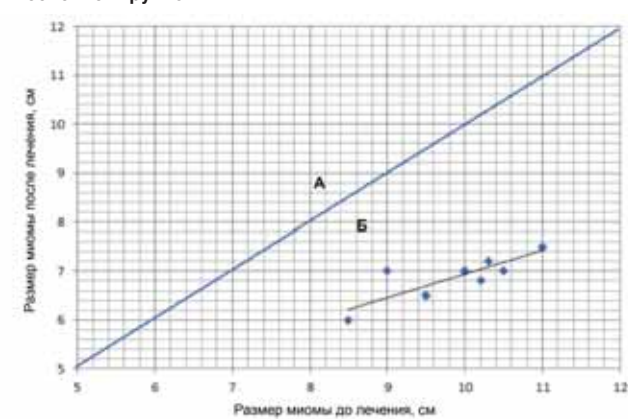
КЭ рассчитывали для каждого наблюдения по формуле:

$$КЭ = \frac{\sum(B \times П)}{100},$$

где B – интенсивность окраски в баллах (от 0 до 3), П – процент окрашенных ядер или клеток (от 0 до 100%) для каждого значения B.

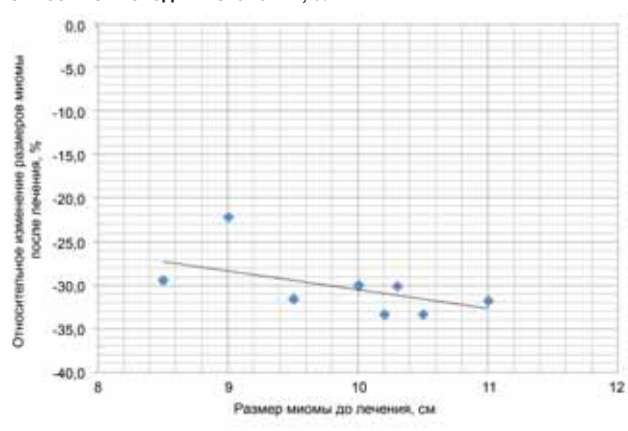
Статистическую обработку исходных данных, в том числе определение выборочных средних и выборочных стандартных отклонений, проводили с использованием

Рис. 1. Взаимосвязь размеров миомы матки до лечения и после в основной группе.



Примечание. Область А – нет лечебного эффекта, область Б – есть лечебный эффект.

Рис. 2. Относительные изменения размеров миомы матки в зависимости от исходных значений, %.



статистического пакета STATISTICA 7.0. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений рассматриваемых выборок использован t-критерий Стьюдента. Гипотеза о достоверном различии средних значений принималась при уровне значимости $\alpha=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлен результат сопоставления размеров миомы матки до и после лечения в виде графического отображения (скатерограммы) пар значений: размеров миомы до и после лечения каждого из обследованных лиц. При этом по оси абсцисс откладывается показатель размеров ЛМ до лечения, а по оси ординат – размеров ЛМ после лечения. Линия диагонали отражает ситуацию/условие равенства размеров миомы, т.е. границу лечебного эффекта. На этом рисунке область А – нет лечебного эффекта, область Б – есть лечебный эффект, при этом чем дальше точка располагается от диагонали, тем больше проявляет себя масштаб лечебного эффекта. Поэтому расстояние от диагонали до точки может быть использовано в качестве дополнительной меры, характеризующей масштаб лечебного эффекта.

Клинические показатели после 3 мес лечения препаратом Эсмия по 5 мг/сут у всех 13 пациенток изменились статистически значимо по сравнению с исходными данными: размеры миомы матки сократились с соответствующих 15,4±1,0 нед беременности до соответствующих 12,5±0,9 нед беременности. Размеры доминантного узла достоверно уменьшились на 3±0,4 см в диаметре, в первом же цикле развилась аменорея (прекратились жалобы на обильные менструации), отсутствовали симптомы сдавления органов малого таза. При этом не было отмечено ника-

ких нежелательных явлений, все женщины подчеркивали удобство использования препарата. Такие результаты согласуются с данными исследований зарубежных авторов [21–23].

Различие среднегрупповых значений размеров миомы матки статистически достоверно. Так, через 3 мес уменьшение среднегруппового значения размера миоматозного узла составило 30,4±2,8% (рис. 2). Данные результаты свидетельствуют о значительном терапевтическом эффекте на миому матки УА.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало в ЛМ основной группы тенденцию к повышению экспрессии РП ядрами ГМК ЛМ при сохранении рецепторов эстрогенов (рис. 3, а). В ЛМ основной группы статистически достоверно РП экспрессировали 78,3±9,1% ядер ГМК ЛМ (КЭ равен 1,82±0,21), а в группе сравнения – только 67,4±3,3% ядер ГМК ЛМ (КЭ – 1,58±0,17). Статистически недостоверно: меньшее число ядер ГМК ЛМ экспрессировало рецепторы эстрогенов, чем РП (табл. 3).

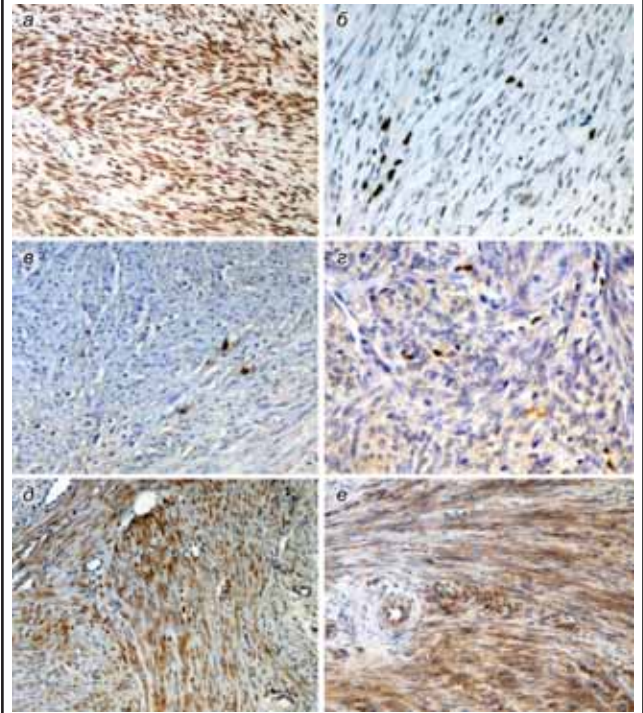
В ЛМ основной группы выявлено выраженное и статистически значимое снижение на 34,3% пролиферативной (экспрессия Ki-67) и митотической активности ГМК ЛМ (экспрессия фосфогистона H3): достоверное снижение в основной группе составило на 45,8% в сочетании со значительной индукцией апоптоза (экспрессия активной каспазы-3; достоверное увеличение в основной группе на 94,4%); рис. 3, б–г. Так, в ЛМ основной группы зарегистрированная экспрессия в ГМК составила: Ki-67 – 0,0048±0,002, фосфогистона H3 – 0,0006±0,0005, расщепленной каспазы-3 – 0,0035±0,0015. Соответствующие показатели в ГМК ЛМ группы сравнения составили: 0,0073±0,003, 0,001±0,001 и 0,002±0,001 при уровне значимости α=0,05 (см. табл. 3). Представляет интерес обнаруженное незначительное и статистически недостоверное снижение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и повышение экспрессии индуктора апоптоза Вах (рис. 3, д, е). КЭ Bcl-2 в ГМК ЛМ основной группы составил 1,43±0,24, а группы сравнения – 1,56±0,18. Показатели КЭ Вах были равны соответственно 1,01±0,11 и 0,93±0,07 (см. табл. 1). В результате минимальное увеличение индекса Вах/Bcl-2 (с 0,6 до 0,7) не соответствовало отмеченному нарастанию апоптоза ГМК ЛМ основной группы после терапии УА.

Результаты исследования показали, что, несмотря на свойственный ЛМ полиморфизм строения даже в пределах одного гистологического варианта (в частности, простых ЛМ, включенных в исследование), в наблюдениях основной группы был более выражен неравномерный склероз и гиалиноз стромы узлов и их псевдокапсулы. В отличие от ЛМ группы сравнения, в ЛМ после 3-месячных предоперационных курсов использования УА были значительно склерозированы и гиалинизированы периваскулярные зоны роста, нередко с выраженным стенозом просвета артерий и редукцией микроциркуляторного русла (рис. 4, а).

Только в ЛМ основной группы в отдельных сосудах были выявлены гиалиновые и смешанные тромбы (рис. 4, б), хотя они могут встречаться в любых подобных узлах ЛМ [24]. Для наблюдений основной группы были характерны более распространенные острые вторичные изменения ЛМ, представленные дистрофией ГМК ЛМ с формированием очагов отека, некроза и кровоизлияний (рис. 4, в, г). В сходных по строению участках ЛМ из основной группы и группы сравнения обращал на себя внимание заметно меньший размер ГМК и их ядер в узлах ЛМ основной группы, что позволяет предположить уменьшение степени гипертрофии ГМК ЛМ после курса терапии УА.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало молекулярно-биологические основы действия УА на клетки ЛМ. УА подавляет пролиферативную и митотическую активность в сочетании с индукцией апоптоза ГМК ЛМ, что подтверждает данные, полученные ранее в экспериментах in vitro, и результаты изучения активности процессов апоптоза ГМК ЛМ in vivo [1, 19]. Такое прямое или опосредованное пара- и аутокринными механизмами влияние УА на ГМК ЛМ объясняет гистологические особенности строения ЛМ после курса терапии с малоактивными

Рис. 3. Основная группа, простые лейомиомы: а – экспрессия ядрами ГМК ЛМ прогестероновых рецепторов; б – белка Ki-67; в – фосфогистона H3; г – экспрессия ГМК ЛМ активной (расщепленной) каспазы-3; д – Bcl-2; е – Вах.



Примечание. Иммуногистохимическое исследование: а, д, е – ×250; б–г – ×400.

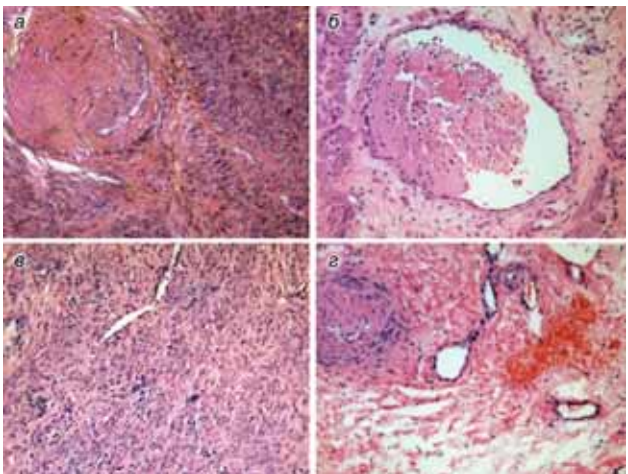
Таблица 3. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона, маркеров пролиферации (Ki-67), митотической активности (фосфогистона H3), апоптоза (расщепленной каспазы-3), ингибитора (Bcl-2) и индуктора (Вах) апоптоза в ГМК ЛМ основной и группы сравнения, М±σ

Экспрессия маркеров	Показатель	
	контрольная группа (n=10)	основная группа (n=13)
Рецепторы эстрогенов		
%	57,2±9,8%	63,1±10,4%
КЭ	1,43±0,2	1,58±0,22
РП		
%	67,4±3,3%	78,3±9,1%
КЭ	1,58±0,17	1,82±0,21*
%	0,73±0,27%	0,48±0,16%
Ki-67	0,007±0,003	0,005±0,002*
Фосфогистон H3		
%	0,12±0,11%	0,07±0,05%
КЭ	0,001±0,001	0,0006±0,0005*
Активная каспаза-3		
%	0,18±0,12%	0,35±0,16%
КЭ	0,002±0,001	0,003±0,001*
Bcl-2		
%	66,5±7,6%	61,1±9,9%
КЭ	1,56±0,18	1,43±0,24
Вах		
%	61,7±11,26%	67,7±11,2%
КЭ	0,93±0,07	1,01±0,11

*Различие показателей основной и группы сравнения статистически достоверно при уровне значимости α=0,05.

периваскулярными зонами роста и признаками преобладания синтетической активности ГМК ЛМ.

Рис. 4. Основная группа, простые лейомиомы: а – выраженный склероз и гиалиноз периваскулярной зоны роста со стенозом просвета артерии; б – тромб в просвете вены; в – очаг дистрофических изменений ГМК ЛМ; г – очаг некроза с кровоизлиянием, склероз периваскулярной зоны роста.



Примечание: а – окраска пикрофуксином по ван Гизону; б–г – гематоксилином и эозином; а, б – $\times 400$, в, г – $\times 250$.

Обнаруженная тенденция к повышению экспрессии РП клетками ЛМ после терапии УА, возможно, представляет собой компенсаторный процесс.

Несмотря на статистически достоверное повышение активности процессов апоптоза ГМК ЛМ в наблюдениях основной группы, обнаружено лишь незначительное и статистически недостоверное снижение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и повышение – индуктора апоптоза Вах. В результате индекс Вах/Bcl-2 увеличивается минимально. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов индукции апоптоза УА.

Заключение

Таким образом, молекулярно-биологические механизмы подавления роста и уменьшения размеров ЛМ под влиянием УА заключаются в ряде механизмов селективного влияния УА на миому матки: снижение процессов пролиферации и гипертрофии; индуцирование апоптоза; уменьшение митотической активности; снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста; склероз и гиалиноз ЛМ.

Рекомендованной пероральной дозой препарата Эсмия при лечении больных миомой матки является 1 таблетка (5 мг) 1 раз в сутки. Лечение следует начинать в течение 1-й недели менструального цикла и продолжать 3 мес. Пациентки должны быть проинформированы, что лечение препаратом Эсмия приводит к заметному уменьшению менометроррагий уже в течение первых 10 дней терапии и вызывает аменорею. Возобновление нормальных менструаций происходит, как правило, в течение 4 нед после завершения курса терапии препаратом Эсмия, если пациентка до этого времени не прооперирована.

В настоящее время препарат Эсмия по 5 мг/сут зарегистрирован в Российской Федерации для предоперационного лечения умеренных и выраженных геморрагических и компрессионных симптомов у больных миомой матки. Однако уже вносятся изменения в инструкцию о возможности повторных курсов терапии препаратом Эсмия при положительной клинической динамике. При дальнейшем изучении свойств этого препарата, дифференцированном подходе к выбору метода лечения он сможет занять и самостоятельную нишу в лечении ряда больных миомой матки.

Литература

1. Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013.
2. Morrison J, MacKenzie IZ. Uterine fibroids. M.Rees, S.Hope, V.Ravnikar (eds). *The Abnormal Menstrual Cycle*. Abingdon: Taylor and Francis, 2005; p. 79–93.

3. Dixon D, Parrott EC, Segars JH et al. *The second National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research: conference summary and future recommendations*. *Fertil Steril* 2006; 86: 800–6.

4. Levy BS. *Management of uterine fibroids*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 812–23.

5. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R et al. *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence*. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465–76.

6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. *Myomas and reproductive function*. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl. 5): S125–S130.

7. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. *Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications*. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.

8. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. *In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88: 277–88.

9. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA et al. *CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogesterone with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914*. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 111–23.

10. Gahner EE, Ulmann A. *Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914*. *Steroids* 2003; 68: 1005–11.

11. Yosbida S, Obara N, Xu Q et al. *Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth*. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260–73.

12. Chabbert-Buffet N et al. *Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3582–9.

13. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. *The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators*. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.

14. Spitz IM. *Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 318–24.

15. Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. *Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator*. *Mod Pathol* 2009; 22: 450–9.

16. Home FM, Blütbe DL. *Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences*. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.

17. Зайратьянц О.В. ПАЕС (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). *Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором РП. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия® (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Теддеон Рухтер»)*. Руководство для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов. М., 2013.

18. Williams A, Glant M. *PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA® (ulipristal acetate)*. *Pathologist's guide. Medical Information Service Preglem SA*. Geneva, Switzerland, 2012.

19. Maruo T, Obara N, Yosbida S et al. *Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system*. *Contraception* 2010; 82 (5): 435–41.

20. Kinsel LB, Szabo E, Greene GL et al. *Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods*. *Cancer Res* 1989; 49 (4): 1052–6.

21. Jacques Domez et al. *Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery*. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.

22. Jacques Domez et al. *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*. *N Engl J Med* 2012; 366 (5): 421–32.

23. Rabe T, Abrendt HJ, Albring C, Bitzer J et al. *Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF)*. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 10 (Sonderheft 1): 82–101.

24. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th Edition, Springer, N.-Y. et al., 2011; p. 453–528.