

Миома матки и фертильность

И.В.Кузнецова^{✉1}, Л.В.Евсюкова²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Несмотря на то что изучению миомы матки (ММ) посвящено множество работ, проблема до настоящего времени остается нерешенной. ММ – наиболее часто встречающееся доброкачественное новообразование половой системы женщины. В последние десятилетия ММ все чаще диагностируется у женщин, планирующих беременность, что связано, в первую очередь, с социальным фактором: современные женщины стремятся отложить время деторождения до достижения стабильного материального и социального статуса, что нередко происходит ближе к позднему репродуктивному возрасту, когда распространенность ММ закономерно повышается. Связь между ММ и нарушением фертильности неоднозначна, но, вне всяких сомнений, наличие ММ следует принимать во внимание у женщин с бесплодием и привычным самопроизвольным выкидышем. Оптимального решения задачи восстановления фертильности у пациенток с ММ не существует, однако сегодня помимо хирургических методов лечения появляется возможность консервативного ведения таких больных. Преимущества и недостатки хирургической и консервативной тактики восстановления фертильности у больных ММ должны подвергнуться оценке и дальнейшей разработке.

Ключевые слова: миома матки, фертильность, бесплодие, привычный самопроизвольный выкидыш, планирование беременности, миомэктомия, улипристала ацетат.

✉ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность. Гинекология. 2016; 18 (3): 23–29.

Uterine fibroids and fertility

I.V.Kuznetsova^{✉1}, L.V.Evsyukova²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'naya, d. 9

Despite the fact that the study of uterine fibroids has been widely discussed, the problem still remains unsolved. Uterine fibroids are the most common benign neoplasm of female genital system. Increasingly diagnosed in recent decades, uterine fibroids in women planning a pregnancy, which is associated primarily with the social factor: modern women tend to postpone the time of childbirth until a stable material and social status, which often occurs close to the late reproductive age, when the prevalence of uterine fibroids naturally increases. The link between uterine fibroids and fertility disorders ambiguous, but, without a doubt, the presence of uterine fibroids should be taken into account in women with infertility and habitual miscarriage. The optimal solution, but today, in addition to surgical treatment task of restoring fertility in women with uterine fibroids do not exist, there is a possibility of conservative management of these patients. Advantages and disadvantages of surgical and conservative tactics restore fertility in patients with uterine myoma should undergo evaluation and further development.

Key words: uterine fibroids, fertility, infertility, recurrent spontaneous miscarriage, pregnancy planning, myomectomy, ulipristal acetate.

✉ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V., Evsyukova L.V. Uterine fibroids and fertility. Gynecology. 2016; 18 (3): 23–29.

Проблема лечения женщин репродуктивного возраста, больных миомой матки (ММ) – доброкачественной моноклональной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток миометрия, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей [1–3]. Это обусловлено высокой распространенностью заболевания, которое составляет 20–44% в структуре гинекологических болезней и диагностируется у 13,3–27% женщин фертильного возраста, а также его многочисленными негативными проявлениями и исходами: аномальными маточными кровотечениями, железодефицитной анемией, тазовой болью, расстройством мочеиспускания, бесплодием и осложнениями беременности [3–7]. Среди перечисленных нарушений все большую актуальность приобретает снижение фертильности, обусловленное риском бесплодия и невынашивания беременности. Это связано, с одной стороны, с омоложением контингента больных ММ, с другой – поздним планированием беременности в условиях возрастного повышения риска развития миомы. Средний возраст выявления миомы составляет 33 года, а показания к хирургическому лечению возникают в среднем в 44 года [8], следовательно, большое число пациенток сталкиваются с проблемами зачатия и вынашивания беременности, обусловленными ММ. ММ не считается однозначной причиной нарушения фертильности, но ее отрицательное влияние на детородную функцию не подвергается сомнению – само происхождение ММ ассоциировано со снижением репродуктивного потенциала.

Возникновение миомы связано с очаговой пролиферацией на отдельных участках камбиального соединительнотканного каркаса матки, источником которой является одна клетка миометрия. В процессе роста опухоли она мо-

жет сдавливать окружающие ткани с образованием ложной капсулы. Основные молекулярно-генетические детерминанты ММ включают цитогенетические нарушения, изменения гормональной чувствительности тканей опухоли, нарушения эндокринного статуса и изменение ангиогенеза [9].

Патогенез ММ связан с генетическими, антропометрическими, расовыми, репродуктивными и сосудистыми компонентами, так же как и влиянием факторов роста, и гормональными воздействиями [10, 11]. В клетках миоматозных узлов экспрессированы или репрессированы более 100 генов, ответственных за регуляцию клеточного роста, пролиферации и/или апоптоза [3], выявляются существенные нарушения почти 50 различных микро-РНК [12]. Аномалии миометрия и повышение риска миомы могут индуцировать генетические изменения промоторов (гормоны) или эффекторов (факторы роста), приводящие к повышению пролиферативного или снижению апоптотического индекса [3]. Описано не менее двух молекулярных механизмов развития ММ, на долю которых приходится до 80–85% случаев этого заболевания. Один из них касается гена MED12, мутации которого сопряжены с повышенной экспрессией «раннего» гена – WNT4 [13]. Мутации MED12, локализованные в разных кодонах, выявлялись при наследственных синдромах Опитца–Кавеггя и Луйяна–Фринц, связанных с высоким риском опухолевого роста [14]. Нарушения молекулярно-генетических механизмов гормональной регуляции влияют на развитие и рост опухоли, причем ключевую роль в запуске каскада патологических событий играет прогестерон, а поддержка роста аномальных миоцитов осуществляется совместными усилиями прогестерона и эстрадиола. Действие прогестерона на миому реализуется опосредованно, ввиду снижения эффектов эстро-

генов, и непосредственно через собственные рецепторы путем стимуляции пролиферативной активности клеток миометрия. Неизбежные локальные расстройства гормональной чувствительности и гормонального метаболизма вовлекают в патологический процесс интактный эндометрий, и его функциональные нарушения ложатся в основу снижения способности к зачатию и вынашиванию беременности наряду с анатомическими причинами нарушения фертильности.

У больных ММ существенно снижена вероятность наступления беременности, имплантации и повышена частота спонтанных выкидышей при отсутствии увеличения риска преждевременных родов [15]. Вопрос о причинах бесплодия при ММ остается спорным. Вероятно, что смещение шейки матки к симфизу большими миомами затрудняет попадание в нее спермы, а увеличение или деформация полости матки может мешать нормальной миграции и транспорту сперматозоидов. Опухоль может нарушать анатомию полости матки, вызывая обструкцию проксимальных отверстий фаллопиевых труб и анатомию органов малого таза, отесняя маточную трубу от яичника. Миоматозные узлы, особенно при субмукозном расположении, нарушают кровотоки в эндометрии и вызывают избыточную воспалительную реакцию, отрицательно влияя на имплантацию. Анатомические и функциональные эффекты субмукозных миом создают наиболее неблагоприятные условия для зачатия по сравнению с другими локализациями [3, 16]. Однако снижение фертильности наблюдается не только при субмукозных миомах. Существенное уменьшение частоты успешных исходов экстракорпорального оплодотворения было обнаружено у пациенток с интерстициальными миомами [7], особенно если размер опухоли превышал 5 см в диаметре [17].

Тем не менее ММ не является однозначной причиной бесплодия, и ее распространенность среди беременных женщин довольно высока: опухоли обнаруживаются в 2,7–12,6% наблюдений у данной категории пациенток [18]. «Поведение» миомы во время беременности трудно понять с позиций нынешних представлений акушерской эндокринологии. Казалось бы, высокий уровень половых гормонов во время беременности должен поддерживать рост миомы, но клинические наблюдения демонстрируют, что такой рост существует только в I триместре, приостанавливаясь или даже меняясь на тенденцию к сокращению размера опухоли в более поздние сроки беременности [18]. Эти характеристики роста миомы совпадают с тенденциями риска осложнений беременности: при повышенной вероятности самопроизвольного выкидыша в I триместре наличие миомы не связано с риском преждевременных родов [15]. Таким образом, вопросы снижения фертильности у больных ММ фокусируются в области бесплодия и самопроизвольного выкидыша. Это определяет необходимость тщательной оценки ММ как «участника» нарушений фертильности и разработки специальной программы лечения таких пациенток.

Диагностика ММ в большинстве случаев не вызывает затруднений, что нельзя сказать об определении ММ как причины бесплодия и невынашивания беременности. Тем не менее на этапе диагностики методы непрямой и прямой визуализации оказываются полезными в контексте разработки тактики ведения пациенток.

Ультразвуковое исследование в стандартном или трехмерном режиме (преимущество последнего состоит только в уточнении расположения узлов миомы по отношению к миометрию и полости матки на этапе планирования миомэктомии) позволяет уточнить величину доминантного узла: размер узла миомы, превышающий 4 см, у больной с жалобами на бесплодие и/или невынашивание беременности является показанием к хирургическому лечению. Соногистерография с использованием трансцервикальной инстилляции физиологического раствора проводится при необходимости уточнения внутриматочной патологии, локализации и размеров узлов. У женщин с бесплодием дополнительным обоснованием для соногистерографии является необходимость уточнения проходимости маточных труб. Гистеросальпингография позволяет вы-

явить субмукозные узлы (1–2-го типа) и расположенные в полости матки узлы на ножке (0-го типа), но прогностической ценности в отношении частоты наступления беременности после миомэктомии (по результатам предоперационной оценки деформации полости матки) этот метод не имеет [19]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполняется при наличии множественной ММ для уточнения топографии узлов перед планируемой миомэктомией или эмболизацией маточных артерий. Прямая визуализация при помощи гистероскопии позволяет выявить узлы миомы 0-го типа (субмукозная миома на ножке), 1-го типа (более 50% миоматозного узла расположено в полости матки) и 2-го типа (менее 50% миоматозного узла расположено в полости матки). Кроме того, ценность гистероскопии у больных с бесплодием и невынашиванием беременности определяется возможностью уточнить состояние эндометрия – патологические изменения пролиферативного, и/или воспалительного, и/или атрофического характера. Таким образом, тактика ведения пациенток с ММ, предъявляющих жалобы на бесплодие и невынашивание беременности в отсутствие очевидных причин снижения фертильности, должна строиться на основании анализа результатов клинического обследования и применения методов инструментальной диагностики.

Лечебные мероприятия

Лечение больных ММ включает хирургические вмешательства (гистерэктомия, миомэктомия, гистерорезектоскопическое удаление узлов), эмболизацию маточных артерий, абляцию фокусированным ультразвуком и гормонотерапию. Ведущим методом лечения, бесспорно, остается хирургия. В США по поводу миомы ежегодно выполняется 175 тыс. гистерэктомий и 20 тыс. миомэктомий [20]. Учитывая рост распространенности ММ среди пациенток репродуктивного возраста, у которых не решена проблема деторождения, в современной медицинской практике особую актуальность приобретают органосохраняющие методы лечения [9].

Миомэктомия – ведущий метод восстановления фертильности у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности. Рекомендации ее выполнения у женщин, не имеющих репродуктивных планов, сомнительны, поскольку по сравнению с экстирпацией матки миомэктомия сложнее и чаще вызывает осложнения. Традиционно показанием к хирургическому органосохраняющему лечению считается деформация миомой полости матки или размер доминантного узла более 4 см. Возможно применение лапаротомного, лапароскопического или гистероскопического доступа (в последнем случае операция выполняется с помощью резектоскопа). Малоинвазивная хирургическая техника удаления миоматозных узлов – трансцервикальная гистерорезектоскопическая миомэктомия применяется при субмукозной лейомиоме (узлы 0 и 1-го типа), размером не превышающей 5 см [15, 21, 22].

По данным разных авторов, восстановление генеративной функции после миомэктомии наблюдается в 5–69% случаев [23, 24]. Принимая во внимание доказанную эффективность миомэктомии в восстановлении способности к зачатию и значительном повышении частоты вынашивания беременности, ряд экспертов, в том числе Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG), рекомендуют проводить эту операцию женщинам с бесплодием или привычным невынашиванием беременности после исключения других причин снижения фертильности независимо от размеров узлов.

Консервативные техники удаления миомы, не связанные с лапаротомией или лапароскопией, включают фокусированный ультразвуковой абляцию под контролем МРТ и эмболизацию маточных артерий [25–27]. Эмболизация маточных артерий приводит к сокращению объема опухоли на 25% в течение 1-го месяца, за 90 дней происходит уменьшение объема узлов на 42–52%, к концу года редукция опухоли достигает 55%, хотя в дальнейшем возможна инициация роста [28, 29]. В течение 1-го месяца регрессии подвергаются 98,8% узлов, а у 87,5% сохраняется тенденция к уменьшению на протяжении года наблюдения [30]. Девас-

куляризация и уменьшение узлов миомы ассоциируются с уменьшением клинических проявлений у 87% женщин и значительным улучшением качества жизни [31], хотя впоследствии части больных могут потребоваться повторные инвазивные вмешательства [32, 33]. После выполнения эмболизации маточных артерий по поводу симптомной ММ беременность наступает примерно у 60% пациенток [34]. Однако в контексте сохранения фертильности результаты эмболизации маточных артерий уступают хирургическому лечению. Сравнение исходов эмболизаций маточных артерий и миомэктомии показало, что частота наступления беременности (82,5%) и особенно частота своевременных родов (57,6%) после миомэктомии была выше по сравнению с эмболизацией (65,4 и 26,3% соответственно) [35].

Оценка овариального резерва у пациенток после эмболизации маточных артерий или хирургического лечения ММ (гистерэктомия, миомэктомия) не выявила различий по уровням фолликулостимулирующего гормона [36], но показала сохранение значительно сниженных в течение всего периода наблюдения уровней антимюллера гормона в группе женщин, перенесших эмболизацию, как по сравнению с женщинами, подвергшимися гистерэктомии, так и по сравнению с ожидаемыми показателями антимюллера гормона соответственно возрасту [37]. Гистероскопическая картина у пациенток репродуктивного возраста, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы [35], соответствовала норме только в 37% наблюдений. Патологические отклонения включали: 28% наблюдений деформации полости матки миоматозным узлом, 14% – внутриматочные синехии, 10% – фистула между полостью матки и миоматозным узлом; при гистологическом исследовании у 10% пациенток был обнаружен эндометрий, лишенный пролиферативной активности. Эти данные свидетельствуют о преимуществах миомэктомии перед эмболизацией маточных артерий и побуждают к осторожности в рекомендациях процедуры пациенткам, желающим сохранить фертильность. Очевидно, что женщинам с исходно сниженной фертильностью выполнять эмболизацию маточных артерий не следует.

Таким образом, сегодня ведение больных ММ со сниженной фертильностью предусматривает проведение миомэктомии. Бесспорно, эта концепция не может полностью удовлетворить ни пациентов, ни клиницистов, поскольку хирургическое лечение несет в себе определенные риски, необходимость реабилитации (иногда длительной) и имеет переменную эффективность. В связи с этим сохраняется актуальность поиск медикаментозных методов лечения, направленных как минимум на улучшение условий для проведения операции, а как максимум, – позволяющих избежать операции. Для осуществления этой цели в клинической практике апробировались разные методы гормональной терапии.

Гормональная терапия

Гормональная терапия с успехом используется для лечения пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности, но конкретно в контексте ведения больных ММ далеко не все гормональные средства хороши. Прогестагены, применяемые в программах восстановления фертильности, неоднозначно влияют на рост миомы, а при назначении в непрерывном режиме могут вызвать прорывные кровотечения, что крайне нежелательно при уже имеющихся аномальных маточных кровотечениях [38, 39]. К тому же применение прогестагенов и прогестагенсодержащих препаратов трудно обосновать, опираясь на современные представления о патогенезе миомы. Из этого следует, что для лечения симптомов ММ наиболее приемлемы не препараты стероидных гормонов (прогестагены и комбинированные эстроген-прогестагенные препараты), способные усилить темпы роста узлов, а антигормоны – лекарственные средства, снижающие синтез или действие эндогенных половых стероидов.

Снижения стероидного биосинтеза можно достичь применением аналогов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ). Применение этой группы лекарственных средств особенно рекомендуется больным с соче-

танными гиперпластическими заболеваниями матки (аденомиоз, миома, гиперплазия эндометрия). Известно также положительное действие аналогов ГнРГ на рецептивность эндометрия, что обосновывает их назначение в программах вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе у женщин с эндометриозом или ММ. Но длительное применение аналогов ГнРГ не практикуется, поскольку оно связано с плохой переносимостью лечения и риском потери минеральной плотности кости. Короткие же курсы не сопровождаются стойким эффектом, и после окончания лечения размеры узлов миомы быстро возвращаются к исходным значениям [40]. Исходя из этого использование аналогов ГнРГ при ММ следует ограничивать теми ситуациями, когда восстановление фертильности является текущей задачей. При отсроченном планировании беременности необходима иная терапия, направленная на лечение миомы, контроль ее симптомов и долговременное сохранение фертильности. Проведение такой терапии стало возможным после появления антагонистов и селективных модуляторов рецепторов прогестерона (РП) [41].

Эффекты прогестерона, его агонистов и антагонистов опосредованы РП, которые принадлежат к семейству ядерных лигандактивируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. Существуют две изоформы РП (А и В), экспрессируемые одним и тем же геном с двумя разными локусами начала транскрипции. Конфигурация РП-А и РП-В различается только тем, что РП-В содержат N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, отсутствующий в РП-А. В результате РП-В содержат три домена, активирующих транскрипцию (AF-1, AF-2 и AF-3), а РП-А содержат два домена (AF-1 и AF-2). Изоформы РП обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом РП-В является значительно более сильным активатором транскрипции, чем РП-А. В определенных условиях РП-А становится неактивным как фактор транскрипции, но может действовать в качестве лигандзависимого трансдоминантного репрессора других стероидных рецепторов, включая РП-В, рецепторы эстрогенов, андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов. В том числе РП-А может действовать как репрессор в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона. Роли изоформ РП могут меняться в зависимости от типа ткани. В результате изучения свойств РП были созданы биологически активные вещества, действующие на рецепторы как антагонисты или селективные модуляторы. К классу селективных модуляторов РП принадлежит новое лекарственное средство улипристала ацетат – стероидное соединение, главным фармакодинамическим свойством которого является способность обратимо ингибировать РП в ткани-мишени.

Улипристала ацетат: особенности действия и эффекты

Улипристала ацетат (препарат Эсмия) взаимодействует с РП в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии и подавляет овуляцию без значимого влияния на уровень эстрогенов. К 2013 г. *in vitro* было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибролитическое действие улипристала ацетата на миоматозные узлы. В культурах клеток миомы введение улипристала ацетата приводило к уменьшению жизнеспособности клеток, угнетению экспрессии факторов роста и усилению апоптоза путем активации митохондриальной и лиганда, вызывающего апоптоз, зависимый от фактора некроза опухолей (TNF) [42]. Был доказан еще один механизм антипролиферативной активности, который реализуется через опосредованную РП репрессию Bcl-2 – основного белка ингибирования апоптоза [42, 43]. Дополнительно была описана down-регуляция экспрессии ангиогенных ростовых факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, и их рецепторов в культуре клеток миомы [43], приводящая к подавлению неоваскуляризации и клеточной пролиферации [42]. Наконец, установлены снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ и одновременная экспрессия их ткане-

вого ингибитора, что может препятствовать отложению коллагена в экстрацеллюлярных пространствах миомы, нарушая тканевую интеграцию [42–45].

Эффекты улипристала ацетата были изучены в клинических исследованиях, и в настоящее время препарат применяется для предоперационной подготовки и медикаментозной терапии при умеренных или тяжелых симптомах ММ у взрослых женщин детородного возраста.

Для получения регистрации препарата в Европе были проведены два краткосрочных исследования III фазы – PEARL I и PEARL II. Рандомизированное с параллельными группами двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PEARL I [46] отслеживало эффекты двух (5 и 10 мг) доз улипристала ацетата.

Исследование PEARL II, включившее 307 участниц в 3 группах: улипристала ацетат в суточной дозе 5 мг; улипристала ацетат в суточной дозе 10 мг; лейпрорелина ацетат, аналог ГнРГ, в дозе 3,75 мг – 3 внутримышечные инъекции с интервалом 30 дней [40], – имело целью сравнить эффективность улипристала ацетата и аналога ГнРГ, аннотированного как средство терапии ММ. Продолжение исследований проводилось в плоскости применения долгосрочной терапии улипристала ацетатом с целью длительного контроля симптомов миомы и оценки потенциальной возможности избежать хирургического вмешательства. Режим долгосрочной терапии был предложен как интермиттирующий, что предполагает назначение препарата непрерывным курсом 12 нед, после чего рекомендуется прекращение его приема вплоть до начала второй спонтанной менструации. В рандомизированных контролируемых исследованиях использовалась схема, включавшая четыре курса терапии. Оценка эффективности и безопасности повторных курсов долгосрочной интермиттирующей терапии улипристала ацетата в суточной дозе 10 мг была выполнена в ходе двух клинических исследований – PEARL III и его продленной фазы [47]. Результаты исследования продемонстрировали, что данный режим обеспечивает эффективное и хорошо переносимое устранение симптомов ММ наряду с уменьшением объема узлов. Наконец, исследование PEARL IV стало вторым базовым исследованием применения улипристала ацетата в ходе долгосрочной интермиттирующей терапии и первым исследованием с применением улипристала ацетата в официально утвержденной суточной дозе, равной 5 мг, в отношении маточного кровотечения, объема миомы, боли, качества жизни и безопасности [48]. Основной задачей исследования PEARL IV было подтверждение терапевтической эквивалентности доз 5 и 10 мг. Из 451 включенной в исследование PEARL IV пациентки с тяжелыми менструальными кровотечениями, обусловленными ММ, 75% женщин оставались в программе клинического исследования в среднем в течение 20 мес, демонстрируя хорошие показатели приретенности лечению.

Важным клинически значимым эффектом применения улипристала ацетата признана быстрая остановка тяжелого менструального кровотечения. Результаты PEARL I [46] продемонстрировали прекращение менструального кровотечения у 91 и 92% женщин, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно, по сравнению с 19% женщин, принимавших плацебо. Аменорея наступила у 73%, 82% и 6% пациенток соответственно, причем у большинства женщин, принимавших улипристала ацетат, это происходило в течение 10 дней. В исследовании PEARL II контроль над менструальными кровотечениями достигался с высокой частотой при использовании как лейпрорелина ацетата (89%), так и улипристала ацетата (90 и 98% при использовании 5 и 10 мг соответственно), без существенной разницы между группами [40]. Но прекращение обильного кровотечения происходило в статистически значимо более короткие сроки при использовании улипристала ацетата (5–7 дней) по сравнению с аналогом ГнРГ (21 день). Во всех исследованиях PEARL была продемонстрирована высокая (более 73%) частота достижения аменореи в процессе каждого 12-недельного курса лечения, без существенной разницы в зависимости от дозы 5 или 10 мг [40, 46–48]. Полное прекращение кровяных выделений на-

блюдалось в течение 1 нед, при этом в исследованиях, оценивающих долгосрочную интермиттирующую терапию, выраженность менструальных кровотечений в каждом последующем цикле лечения была ниже по сравнению с предыдущими, и уже после завершения терапии менструальная кровопотеря становилась значительно меньшей по сравнению с исходной [47, 48]. В соответствии с редукцией объема теряемой во время менструации крови отмечалось повышение содержания гемоглобина и других показателей анализа крови, отражающих дефицит железа и/или анемию [40, 46–48]. В долгосрочных исследованиях подобная динамика наблюдалась в течение первых 2 курсов лечения с дальнейшей стабилизацией [47, 48].

Вторым значимым клиническим исходом является сокращение узлов миомы в процессе проведения терапии. С позиций восстановления фертильности этот показатель следует признать едва ли не самым важным, поскольку минимизация объема хирургического вмешательства значительно повышает шансы на успешную реабилитацию и последующее наступление и вынашивание беременности. Улипристала ацетат обладает стойким эффектом по редукции узлов миомы. В исследовании PEARL I среднее изменение общего объема миомы составило -21, -12% при использовании улипристала ацетата и +3% – в группе плацебо [46]. В исследовании PEARL II у пациенток, не подвергшихся впоследствии хирургическому лечению, сохранение стабильного объема ММ наблюдалось достоверно чаще при использовании улипристала ацетата, чем лейпрорелина ацетата [40]. К исходу периода 6-месячного наблюдения после окончания терапии у пациенток, принимавших 5 мг улипристала ацетата, сокращение объема узлов миомы составило 44,8% от исходного значения, 10 мг улипристала ацетата – 54,8%, тогда как у больных группы сравнения, получавших инъекции лейпрорелина ацетата, этот показатель составил только 16,5%, что было связано с достаточно быстрым возобновлением роста миомы [40].

В долгосрочных исследованиях уменьшение объема миоматозных узлов отмечалось уже после 1-го курса лечения [48]. Эта динамика сохранялась на протяжении всего периода лечения, и после его завершения размеры узлов оставались стабильными. По окончании 4 курсов терапии в интермиттирующем режиме уменьшение объема доминантных узлов миомы произошло более чем у 73% пациенток, что соответствовало частоте достижения аменореи и составило не менее 25% исходного показателя [48]. В отличие от терапии аналогами ГнРГ, после завершения приема улипристала ацетата не наблюдалось быстрого возвращения размера узлов миомы к исходному уровню. Размеры узлов оставались стабильными по крайней мере на протяжении 6 мес наблюдения после окончания лечения, предусмотренного по протоколу клинических исследований долгосрочной терапии ММ.

Наличие ММ иногда сопровождается болевыми симптомами. В совокупности с обильными менструациями и признаками анемии эти жалобы приводят к существенному снижению качества жизни. В сравнении с плацебо обе дозы улипристала ацетата уменьшали боль [46]. В ходе исследования эффективности улипристала ацетата были отмечены существенные улучшения в отношении боли и качества жизни, с достижением показателей, характерных для здоровых лиц [48]. Данные показатели менялись в положительную сторону вне зависимости от дозы улипристала ацетата и не имели негативной тенденции к ухудшению во время перерывов в лечении.

Улипристала ацетат (Эсмия) продемонстрировал также хороший профиль безопасности. При проведении клинических исследований его применение сопровождалось изменениями эндометрия, носившими нефизиологический, доброкачественный, непролиферативный характер, которые были обозначены как «изменения, обусловленные приемом модулятора РП» (РАЕС). Эти изменения характеризуются кистозной дилатацией желез, апоптозом, низкой митотической активностью в железах и строме, отсутствием каталитических процессов в строме и скудностью желез [49, 50]. Клинические исследования, включавшие биопсию эндометрия через 6 мес после прекращения

лечения улипристала ацетатом, показали обратимость РАЕС [46]. Интересные результаты были получены в исследованиях долгосрочной интермиттирующей терапии [47, 48]. Преходящее увеличение толщины эндометрия было максимальным во время 1-го курса лечения; в дальнейшем после каждого последующего курса толщина эндометрия, превышающая 16 мм, наблюдалась у меньшего числа участниц. Существенных различий в отношении толщины эндометрия между группами, пациентки которых принимали препарат в дозах 5 или 10 мг, не отмечалось. За весь период наблюдения пациенток, получавших улипристала ацетат, было зарегистрировано несколько случаев гиперплазии эндометрия, но частота их выявления не превышала популяционную. Все изменения эндометрия носили доброкачественный характер. Частота возникновения нефизиологических изменений эндометрия, включая РАЕС и гиперплазию, не возрастала при проведении повторных курсов и возвращалась к уровням до начала терапии в течение 3 мес после завершения лечения. Действие улипристала ацетата на эндометрий выгодно отличается от эффектов антагонистов прогестерона, применение которых может быть связано с гиперплазией эндометрия [51].

Известно, что длительное применение аналогов ГнРГ негативно влияет на минеральную плотность кости и связано с приливами жара, депрессией, сексуальной дисфункцией по причине существенного снижения секреции эстрадиола яичниками. Во время приема улипристала ацетата показатели содержания эстрадиола сохранялись на уровнях, соответствующих ранней или средней фолликулярной фазе (от 60 до 150 пг/мл), что позволяет предположить отсутствие неблагоприятного влияния повторных курсов интермиттирующей терапии улипристала ацетатом на минеральную плотность костной ткани и обеспечивают хорошую переносимость терапии [40, 46].

В целом нежелательные явления на фоне долгосрочной терапии улипристала ацетатом регистрировались главным образом в период 1-го курса лечения, среди них преимущественно наблюдались головная боль, масталгия и приливы. В плацебо-контролируемых исследованиях не было выявлено существенной разницы в частоте возникновения перечисленных побочных реакций по сравнению с плацебо [46]. Приливы жара отмечались у 11% пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетата, и 10% больных, получавших 10 мг улипристала ацетата, в то время как применение лейпрорелина ацетата сопровождалось приливами жара у 40% пациенток, что достоверно чаще по сравнению с возникновением данного побочного эффекта при приеме любой из двух доз препарата Эсмия ($p < 0,001$) [40]. Более 97% всех описанных на фоне лечения нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести и не зависели от используемой дозы улипристала ацетата.

Результаты клинических исследований по эффективности, безопасности и переносимости терапии улипристала ацетатом (Эсмия) у больных ММ позволили разработать два направления применения этого лекарственного средства, каждое из которых заслуживает внимания в контексте сохранения и восстановления фертильности.

Первое направление связано с предоперационной подготовкой пациенток. Как показали проведенные клинические исследования, применение улипристала ацетата в дозе 5 мг способствует сокращению объема ММ, что важно для достижения оптимальных условий при выполнении миомэктомии, а также эффективно контролирует маточные кровотечения, позволяя в короткие сроки осуществить лечение железодефицитной анемии и провести хирургическое лечение в условиях наименьшего риска для пациентки [40, 46]. Предоперационное назначение аналогов ГнРГ также позволяет уменьшить размеры матки и самой опухоли, уменьшает кровопотерю и сокращает время операции [22], но в некоторых работах отмечены изменения характеристик узлов (исчезновение ложной капсулы) вследствие применения аналогов ГнРГ, что ухудшает технические условия выполнения миомэктомии. В настоящее время признано, что предоперационный курс аналогов ГнРГ оправдан в тех случаях, когда размеры матки соответствуют 14–16 нед беременности и более, при меньших раз-

мерах опухоли такое лечение не облегчает операцию и не уменьшает кровопотерю. Предоперационное применение улипристала ацетата, напротив, не влияет на состояние ложной капсулы (опухоль остается отграниченной от окружающей ткани), облегчает выполнение операции и позволяет добиться оптимального гемостаза при любом размере миомы, следовательно, является предпочтительным. Более того, при относительно небольших размерах доминантного узла он может сократиться до объема, при котором необходимость в хирургическом лечении отпадет и стабильное состояние миомы в течение нескольких месяцев позволит осуществить программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Второе направление применения улипристала ацетата предусматривает исключительно медикаментозный, без хирургического вмешательства, контроль симптомной ММ у взрослых женщин детородного возраста в режиме интермиттирующей терапии [47, 48]. Как показали исследования PEARL II и PEARL IV, эффективность улипристала ацетата не зависит от применяемой дозы, поэтому оптимальным вариантом следует признать назначение препарата Эсмия в суточной дозе 5 мг [48]. Если женщина не планирует деторождение в ближайшее время и речь идет не о восстановлении, а о сохранении фертильности, применение улипристала ацетата помогает контролировать аномальные маточные кровотечения, рост миомы и, таким образом, избежать хирургического лечения. К сегодняшнему дню уже накоплены наблюдения, свидетельствующие о возможности зачатия, успешного вынашивания беременности и своевременных родов после применения улипристала ацетата [52]. Бесспорно, назначение улипристала ацетата (Эсмия) открывает новые перспективы в оказании помощи больным ММ.

Литература/References

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация (клинические рекомендации по ведению больных). Под ред. Л.В.Адамян. М.: 2014. / *Mioma matki: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiia (klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh)*. Pod red. LVAdamian. M.: 2014. [in Russian]
2. Marret H, Fritel X, Ouldamer L et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 156–64.
3. Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myoma. *Fertil Steril* 2007; 87: 726–36.
4. Giraudet G, Lucot JP et al. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011; 40 (8): 902–17.
5. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 615–26.
6. Ley J. Management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 812–23. 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): S125–130.
7. 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.
8. Волков В.Г., Гусева Н.В., Горшкова И.А. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин. *Вестн. новых мед. технологий*. 2011; 18 (1): 92. / Volkov V.G., Guseva N.V., Gorsbkova I.A. Optimizatsiia konservativnogo lecheniia miomy matki antiprogesteronami i otsenka vliianiia provodimoi terapii na kachestvo zhizni zhenshchin. *Vestn. novykh med. tekhnologii*. 2011; 18 (1): 92. [in Russian]
9. Duban N. Current and emerging treatments for uterine myoma an update. *Int J Womens Health* 2011; 3: 231–41.
10. Sozen I, Arici A. Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet Gynecol Clin NA* 2006; 33 (1): 41–58.
11. Chen B, Wen Y, Yu XY, Polan ML. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1351–4.
12. Georgieva B, Milev I, Minkov I et al. Characterisation of the uterine leiomyoma microRNAome by deep sequencing. *Genomics* 2012; 99: 275–81.
13. Mäkinen N, Mebine M, Tölvänen J et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334: 252–9.
14. Vegan K. MED12 mutations and uterine fibrinoids. *Nature Genetics* 2011; 43: 928–31.
15. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1215–23.
16. Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 811–20.
17. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 145–52.
18. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 357–66.
19. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F et al. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38 (5): 199–205.
20. 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.
21. Polena V, Merqui JL, Perrot N et al. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130: 232–7.
22. Di Spezio Sardo A, Mazzoni I, Bramante S et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 10–9.
23. Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщины с миомой матки. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009; 1: 30–5. / Petrakova SA, Buianova SN, Mgeliashvili MV. Vozmozhnosti miomektomii v korrektsii reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin s miomoi matki. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2009; 1: 30–5. [in Russian]
24. Кулинич С.И., Бурлакова О.А. Предгравидарная подготовка женщин репродуктивного возраста и профилактика рецидива миомы матки в послеоперационном периоде после миомэктомии. *Сиб. мед. журн*. 2011; 6: 119–22. / Kulnich SI, Burlakova OA. Predgravidarnaia podgotovka zhenshchin reproduktivnogo vozrasta i profilaktika retsidiva miomy matki v posleoperatsionnom periode posle miomektomii. *Sib. med. zburn*. 2011; 6: 119–22. [in Russian]
25. Meng X, He G, Zhang J. A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency and high-intensity focused ultrasound. *Cvir* 2010; 33: 794–9.
26. Toor SS, Tan KT, Simons ME. Clinical Failure after Uterine Artery Embolization: Evaluation of Patient and MR Imaging Characteristics. *J Vasc Int Radiol* 2008; 19: 662–7.
27. Scheurig C, Gauruder-Burmester A, Kluner C. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: short-term versus mid-term changes in disease-specific symptoms, quality of life and magnetic resonance imaging results. *Hum Reprod* 2006; 21: 3270–7.
28. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Jan van Rooij W. Embolization of Uterine Leiomyomas with Polyzone F-coated Hydrogel Microspheres: Initial Experience. *J Vasc Intervent Radiol* 2010; 21: 1830–4.
29. Horboianu IA, Horboianu VV, Joita D, Carstoiu M, Dorobat B. Uterine artery embolization for leiomyomas, ultrasonography and angiography aspects. *J Med Life* 2012; 5 (4): 491–5.
30. Naguib NNN, Mbalisike E, Nour-Eldin NEA. Leiomyoma Volume Changes at Follow-up after Uterine Artery Embolization: Correlation with the Initial Leiomyoma Volume and Location. *J Vasc Intervent Radiol* 2010; 21: 490–5.
31. Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Grieser C. Treatment failure after uterine artery embolization: Prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome. *Eur J Radiol* 2012; 81: 727–31.
32. Kim HS, Tsai J, Patra A. Effects of Utero-ovarian Anastomoses on Clinical Outcomes and Repeat Intervention Rates after Uterine Artery Embolization. *J Vasc Intervent Radiol* 2006; 17: 783–9.
33. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooy PF. Safety and Effectiveness of Uterine Artery Embolization in Patients with Pedunculated Fibroids. *J Vasc Intervent Radiol* 2009; 20: 1172–5.
34. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M et al. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192 (6): 1588–92.
35. Mara M, Maskova J, Fucikova Z et al. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fib-

- roid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (1): 73–85.
36. Housepian DM, Ratts VS, Rodriguez M et al. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (7): 1111–5.
 37. Hebenkamp WJK, Volkers NA, Broekmans FJM et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007; 22 (7): 1996–2005.
 38. Yin P, Lin Z, Reierstad S et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* 2010; 70 (4): 1722–30.
 39. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 35(2): 223–31.
 40. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366 (5): 421–32.
 41. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 921–34.
 42. Spitz AM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 318–24.
 43. Maruo T. Translation research in women's health: From bedside to bench and from bench to bedside. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 109: 83–3.
 44. Xu Q, Obara N, Liu J et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 181–91.
 45. Yosbida S, Obara N, Xu Q et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260–73.
 46. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
 47. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
 48. Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.
 49. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21 (5): 591–98.
 50. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 556–69.
 51. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a 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.
 52. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102 (5): 1404–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Всюкова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова