

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ: ИЗ НАСТОЯЩЕГО В БУДУЩЕЕ*

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (лейомиома или фибромиома) является наиболее распространенной формой доброкачественных опухолей матки (Stewart, 2001; Donnez и Jadoul, 2002; Bulun, 2013; Islam и др., 2013; Drayer и Catherino, 2015). Они представляют собой моноклональные опухоли из гладкомышечной ткани матки, т. е. происходят из миометрия (Kim и Sefton, 2012; Bulun, 2013; Islam и др., 2013) и состоят из большого количества внеклеточного матрикса, содержащего коллаген, фибронектин и протеогликаны (Parker, 2007; Sankaran и Manyonda, 2008; Kim и Safton, 2012). Лейомиомы встречаются у 50–60% женщин, их частота достигает 70% в возрасте 50 лет (Baird и др., 2003). В 30% случаев они являются причиной аномальных маточных кровотечений (обильные менструальные кровотечения, вызывающие анемию) и сдавливания органов таза (мочевые симптомы, запоры и т. н. тазовые грыжи) (Donnez и Jadoul, 2002; Donnez и др., 2014a, b). Клинические проявления миомы включают наличие опухоли в малом тазу, тазовую боль, бесплодие и акушерские осложнения (Donnez и Jadoul, 2002).

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития миомы матки включают в себя расу, возраст, позднюю беременность, раннее менархе, роды (имеет защитный эффект), прием кофеина, генетические изменения и другие факторы, такие как ожирение и рацион питания, богатый красным мясом.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В литературе встречаются многочисленные классификации миомы матки (Lasmar и др., 2005; Stamatellos и Bontis, 2007). Все они принимают во внимание степень интрамурального роста и/или деформацию полости матки. Преимущество классификации, принятой Европейским обществом гинекологической эндоскопии (European Society for Gynecological Endoscopy, ESGE), в том, что она очень проста (G0 – внутриматочная миома на ножке, G1 – большая часть (> 50%) миомы находится в полости матки, G2 – большая часть (> 50%) миомы находится в миометрии).

Не так давно была опубликована классификация Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) (Munro и др., 2011), которая описывает 8 типов миомы, а также гибридный класс, который объединяет два типа миомы (рис. 1).

ДИАГНОСТИКА

Гинекологический осмотр

Исследование таза позволяет выявить увеличенную матку или опухоль. При подозрении на миому, когда женщина сообщает о наличии у нее тяжелых менструальных кровотечений, необходимо исследовать уровень гемоглобина с целью выявления железодефицитной анемии.

JACQUES DONNEZ

д. мед. н., профессор, директор
Католического университета
Левена, Общество по исследованию
бесплодия, Брюссель, Бельгия

MARIE-MADELEINE DOLMANS

отделение гинекологии,
Университетская клиника Сен-Люк,
Брюссель, Бельгия

Контакты:

Jacques Donnez

Pôle de Gynécologie, Institut de
Recherche Expérimentale et Clinique,
Université Catholique de Louvain
Avenue Mounier 52, bte B1.52.02
1200 Brussels, Belgium
E-mail: jacques.donnez@gmail.com

* Статья опубликована в журнале Human Reproduction Update, pp. 1–22, 2016. DOI:10.1093/humupd/dmw023
С полной версией статьи и списком литературы можно ознакомиться по ссылке:
<http://humupd.oxfordjournals.org/content/early/2016/07/26/humupd.dmw023.short?rss=1>

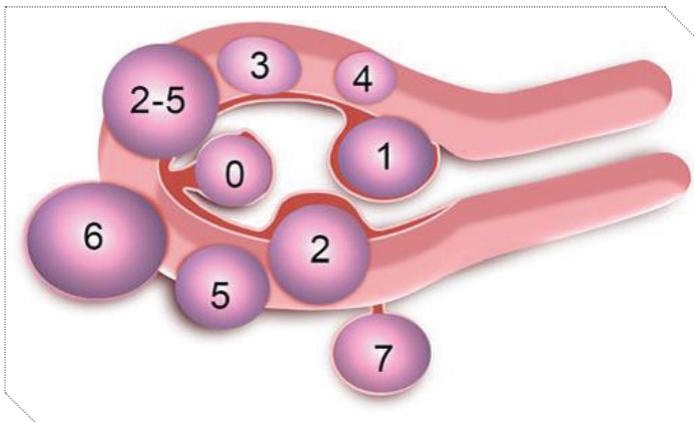


Рисунок 1. Классификация миомы матки согласно FIGO (Munro и др., 2011)

- 0 – на ножке, внутрисполостная;
- 1 – субмукозная, < 50% интрамуральная;
- 2 – субмукозная, ≥50% интрамуральная;
- 3 – контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная;
- 4 – интрамуральная;
- 5 – субсерозная, ≥50% интрамуральная;
- 6 – субсерозная, <50% интрамуральная;
- 7 – субсерозная на ножке;
- 8 – другая (например, шейечная, паразитарная).

В случае двух приведенных чисел первое означает отношение миомы к эндометрию, а второе – отношение к серозному слою, т. е., например, 2–5 – подслизистая и субсерозная миомы, у каждой из которых меньше половины диаметра находится в эндометрии и перитонеальной полости соответственно.

Ультразвуковое исследование

УЗИ является золотым стандартом диагностики миомы матки. Его широкая доступность позволяет легко и недорого подтвердить диагноз практически во всех случаях. Кроме того, УЗИ после инфузии физиологического раствора в полость матки может отграничить субмукозную миому и определить близость интрамуральных миом в полости матки (Seshadri и др., 2015). С появлением технологии 3D-визуализации трехмерное УЗИ стало полезным инструментом исследования патологии миометрия благодаря его способности визуализировать полость матки в коронарной плоскости (Andreotti и Fleischer, 2014; Wong и др., 2015).

Гистероскопия

Гистероскопия может потребоваться, чтобы дифференцировать внутрисполостную миому от крупных полипов эндометрия (Bettocchi и др., 2003; Di Spiezio Sardo и др., 2010; Parazzini и др., 2015). Гистероскопия обычно проводится в амбулаторных условиях и не требует какой-либо анестезии (Bettocchi и др., 2003). УЗИ с солевой инфузией и диагностической гистероскопией следует рассматривать в качестве дополнительных исследований в случаях, когда показана гистероскопическая миомэктомия. При нерегулярных маточных кровотечениях или при наличии факторов риска развития гиперплазии эндометрия (ожирение, хроническая ановуляция) гистероскопия может сочетаться с биопсией эндометрия.

Магнитно-резонансная томография

MPT может предоставить информацию о количестве миом, их размерах, васкуляризации, отношении к внутриматочной полости и серозной поверхности, границе с нормальным миометрием. Вместе с тем следует подчерк-

нуть, что как УЗИ, так и MPT не могут точно диагностировать злокачественность (Lumsden и др., 2015; Stewart, 2015). Но даже если по данным MPT предположен диагноз саркомы, то в настоящее время ни одна из форм предоперационного обследования не может окончательно его исключить (Lin и др., 2015). Возможно, в будущем новые типы визуализационной диагностики позволят повысить точность выявления саркомы, которая остается очень редкой находкой (1 случай на 1500 женщин в возрасте моложе 40 лет и 1 случай на 1100 женщин в возрасте 40-44 года) (Wright и др., 2014).

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Современные стратегии лечения включают главным образом хирургическое вмешательство, но выбор лечения зависит от возраста пациентки и желания сохранить фертильность или избежать радикальной операции, такой как гистерэктомия (Donnez и Jadoul, 2002; Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины, 2008; Lumsden и др., 2015).

Другие хирургические и нехирургические подходы включают миомэктомию с помощью гистероскопии, миомэктомию путем лапаротомии или лапароскопии, эмболизацию маточных артерий и другие процедуры, альтернативные хирургическому вмешательству – высокочастотную MPT-направленную ультразвуковую хирургию и вагинальную окклюзию маточных артерий (Donnez и Jadoul, 2002; Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины, 2008; Lumsden и др., 2015; Stewart, 2015; Zupi и др., 2015).

ЗАЧЕМ НУЖНЫ НОВЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Миома – широко распространенная патология, которая представляет значительную опасность для здоровья. Около 30% женщин с лейомиомой матки нуждаются в лечении по причине таких состояний, как тяжелое менструальное кровотечение, боли в животе, симптомы сдавления и/или бесплодие. Современные способы лечения в основном хирургические и дорогостоящие. Среди 600 000 гистерэктомий, которые ежегодно выполняются в США, 200 000 проводятся по поводу миомы (Flynn и др., 2006). Несмотря на отсутствие соответствующих медико-экономических оценок различных терапевтических процедур, вполне вероятно, что сокращение числа гистерэктомий и других хирургических вмешательств приведет к снижению расходов на лечение этой патологии. Поэтому необходимо разрабатывать и оценивать альтернативы хирургическим процедурам, особенно когда целью является сохранение фертильности (Donnez и др., 2014).

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Два последних Кокрановских обзора по применению растительных препаратов (Liu и др., 2013) и ингибиторов ароматазы (Song и др., 2013) дали заключение об отсутствии доказательств, подтверждающих целесообразность использования растительных препаратов или ингибиторов ароматазы для лечения миомы. Однако, исходя из обзора

Islam и др. (2013, 2014), есть основания полагать, что определенная диета или альтернативные методы лечения, такие как применение фитохимических растительных препаратов, могут быть эффективными. Кроме того, некоторые синтетические и природные соединения, а также факторы роста в настоящее время проходят лабораторные исследования (Islam и др., 2013), а данные наблюдений свидетельствуют о том, что повышенное потребление фруктов, овощей и продуктов с низким содержанием жира ассоциируется с уменьшением риска развития миомы (Wise и др., 2011). Тем не менее, остается некоторая неопределенность в данном вопросе по причине недостаточного количества высококачественных исследований с достаточно большими размерами выборки.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)

Вызывая состояние гипозастрогении и временный период менопаузы с аменореей, агонисты ГнРГ применяются для уменьшения размеров миомы и восстановления уровня гемоглобина у женщин с симптоматической миомой матки (Donnez и др., 1989, 1990; Carr и др., 1993; Lethaby и др., 2001). Вместе с тем они не могут использоваться в течение длительного периода из-за своих побочных эффектов, таких как приливы и потеря костной массы. Недавний обзор показал, что имеются некоторые доказательства в пользу того, что «возвратная» (add-back) терапия (тиболол, ралоксифен, эстриол и иприфлафон) может помочь уменьшить потерю костной массы, и что медроксипрогестерона ацетат и тиболол могут смягчить вазомоторные симптомы (Moroni и др., 2015).

Использование агонистов ГнРГ до операции по-прежнему является предметом дискуссий, но обзор Gutmann и Corson (2005) показал, что «предоперационное использование агонистов ГнРГ представляется актуальным и полезным у больных с подслизистой миомой». Его преимущества включают устранение предоперационной анемии (Donnez и др., 1989; Lethaby и др., 2001; Stamatellos и Bontis, 2007; Doherty и др., 2014); уменьшение размеров миомы (Donnez и др., 1989; Lethaby и др., 2001); уменьшение толщины эндометрия и васкуляризации с улучшенной впоследствии видимостью в ходе операции (Donnez и Jadoul, 2002; Metwally и др., 2011; Doherty и др., 2014), а также возможности оперативного планирования (Donnez и др., 1990; Donnez и Jadoul, 2002; Pitts, 2001; Pitts и др., 2009). С другой стороны, такое предоперационное лечение связано с постинъекционным эндометриальным кровотечением из-за обострения заболевания.

БУДУЩЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Доказательства решающей роли прогестерона в патофизиологии фибромиомы матки при использовании селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПП)

На сегодняшний день установлено, что в патогенезе лейомиомы участвуют генетические и эпигенетические факторы, половые стероиды, факторы роста, цитокины, хемокины и компоненты внеклеточного матрикса (Bulun, 2013; Islam и др., 2013; Marsh и др., 2015; Potic и др., 2015; Yin и

др., 2015). Многие факторы роста, а также активин и мио-статин играют роль в механизмах, участвующих в развитии лейомиомы (Ciarmela и др., 2011a, b; Potic и др., 2015). Конечно, эстроген, прогестерон и их соответствующие рецепторы также имеют очень существенное влияние на рост лейомиомы (Kim и Sefton, 2012). Недавно Wong и др. (2016) показали, что тестостерон дополнительно участвует в росте миомы матки. Исследования *in vitro* также выявили, что развитие миомы зависит от регуляции микроРНК генов-мишеней, которые влияют на клеточные процессы (Karmon и др., 2014). Исходное событие, которое является триггером первых этапов онкогенеза, т. е. запускает их, включает в себя соматические мутации (Kim и Sefton, 2012).

Раньше эстроген считался основным фактором роста, способствующим развитию миомы. Тем не менее, уже в 1990-е годы ряд исследований сообщили о повышенной экспрессии прогестероновых рецепторов как типа А (ПР-А), так и типа В (ПР-В) в ткани лейомиомы (Englund и др., 1998; Nisolle и др., 1999) по сравнению с соседней нормальной тканью миометрия. Совсем недавно Tsigkou и коллеги показали, что ПР-В микроРНК и белки ПР-А и ПР-В в основном локализованы в лейомиоме, а не в незатронутом миометрии (Tsigkou и др., 2015). Уровни ПР-В микроРНК в ткани лейомиомы были непосредственно связаны с количеством миом и обратно коррелировали с интенсивностью симптомов. Кроме того, в лейомиоме в течение лютеиновой (секреторной) фазы менструального цикла наблюдалась более высокая пролиферативная активность, о чем свидетельствует ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и митотический индекс (Nisolle и др., 1999). Доклинические и клинические испытания, а также гистологические и фармакологические исследования доказали, что прогестерон и его рецепторы играют ключевую роль в росте миомы матки (Bouchard и др., 2011; Bouchard, 2014; Chabbert-Buffet и др., 2011, 2012, 2014; Kim и Sefton, 2012; Bestel и Donnez, 2014; Moravek и др., 2015). В обзоре Kim и Sefton (2012) детально описана активация сигнальных путей ткани лейомиомы эстрогеном и прогестероном.

Прогестерон способен вызвать быстрые мембранные эффекты независимо от транскрипции генов, которые изменяют выработку вторичных мессенджеров, участвующих в трансдукции клеточных сигнальных путей. Внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR¹ опосредован прогестероном, который через свои рецепторы может быстро активировать этот путь и все чаще рассматривается как потенциальный промоутер роста лейомиомы. Белок PTEN, с другой стороны, следует рассматривать в качестве отрицательного регулятора белка AKT (Kim и Sefton, 2012). Прогестерон и фактор роста сигнальных путей взаимосвязаны и регулируют многочисленные физиологические процессы, такие как пролиферация, апоптоз и дифференцировка.

Прогестерон может модулировать экспрессию сигналь-

¹ Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), киназы AKT и мишень иммунодепрессанта рапамицина (mTOR) (прим. ред.).

ных белков фактора роста и участвует в регуляции генов, ассоциированных с пролиферацией и апоптозом, но эти гены еще не были полностью идентифицированы и подробно изучены (Islam и др., 2013; Kim и Sefton, 2012; Moravek и др., 2015).

Таким образом, имеется доказательство того, что прогестерон играет важную роль в патогенезе миомы, но механизм, с помощью которого он способствует пролиферации, набор вовлеченных генов и способ влияния на сигнальные пути фактора роста все еще должны быть исследованы более глубоко. Недавнее открытие стволовых клеток и их паракринного взаимодействия с более дифференцированными популяциями клеток в пределах лейомиоматозной ткани может привести к созданию терапевтических средств, влияющих на рост лейомиомы, а также способных ее устранить (Moravek и др., 2015).

Установив решающую роль прогестерона в росте и развитии миомы, мы можем модулировать прогестероновые пути с использованием СМПР (Chabbert-Buffet и др., 2005, 2011, 2015; Bouchard и др., 2011; Bouchard, 2014; Kim и Sefton, 2012; Bestel и Donnez 2014; Donnez и др., 2012a, b). СМПР представляют собой синтетические соединения, которые оказывают на ПР агонистическое либо антагонистическое действие. Процесс связывания рецепторов позволяет последним взаимодействовать с коактиваторами и/или корепрессорами, и на этот процесс еще больше влияет наличие корегуляторов в конкретном типе клеток, который и определяет, действуют ли СМПР в качестве агонистов или антагонистов (Chabbert-Buffet и др., 2005, 2011). Следовательно, механизм действия СМПР на ПР зависит от их структуры и от того, как они изменяют конформацию ПР, что приводит к выделению или инактивации определенных связывающих доменов. Их активность также смягчается типом ткани и физиологическими особенностями (Kim и Sefton, 2012; Bouchard, 2014; Moravek и др., 2015).

СМПР и миома: то, что мы знали до настоящего времени

Четыре представителя группы СМПР были исследованы в клинических испытаниях фазы II: мифепристон, азоприснил, улипристала ацетат (УПА) и талапристона ацетат (Spitz, 2009; Bouchard и др., 2011; Bouchard, 2014; Chabbert-Buffet и др., 2011; Nieman и др., 2011; Shen и др., 2013; Whitaker и др., 2014). Все они привели к уменьшению размера лейомиомы и уменьшению маточного кровотечения дозозависимым образом. И хотя три исследования мифепристона (Fiscella и др., 2006; Engman и др., 2009; Bagaria и др., 2009) показали уменьшение объема миомы на 30%, Кокрановский литературный обзор Tristan и соавторов (2012) не выявил никаких четких доказательств этого. Авторы ряда последующих исследований также выразили обеспокоенность по поводу эстрогенной активности азоприснила и токсичности талапристона и онапристона для печени (Williams и др., 2007; Spitz, 2009; Bouchard и др., 2011; Chabbert-Buffet и др., 2011).

УПА, последний из антипрогестинов, изученный в круп-

ных клинических испытаниях, показал обнадеживающие результаты с точки зрения эффективности и безопасности. УПА сравнялся с плацебо и лейпролида ацетатом (агонистом ГнРГ) в двух рандомизированных исследованиях (Donnez и др., 2012). В первом из этих клинических исследований трехмесячный курс УПА позволил контролировать маточные кровотечения более чем у 90% пациенток, при этом медиана времени, позволяющая контролировать кровотечение, была короче в группе УПА (5–7 дней), чем в группе приема агониста ГнРГ (21 день). Контроль кровотечения и последующая коррекция анемии были клинически значимыми (Barlow и др., 2014; Donnez и др., 2012). Документально подтверждено, что анемия перед операцией, даже легкой степени, связана с повышенным риском заболеваемости и смертности у пациенток, перенесших операцию по поводу миомы (Mussalam и др., 2011; Richards и др., 2015). Кроме того, установлено, что УПА оказывал устойчивый терапевтический эффект (до шести месяцев) у женщин, которым не было выполнено хирургическое лечение в течение трехмесячного периода исследования. В противоположность этому у пациенток, получавших агонист ГнРГ, произошло быстрое возобновление роста миомы, которая достигла размеров до терапии в течение шести месяцев после лечения (Donnez и др., 2012).

Важно отметить, что эффекты СМПР на эндометрий, описанные как СМПР-ассоциированные изменения эндометрия (progesterone associated endometrial changes, PAECs) (Mutter и др., 2008), имеющие место почти у 70% пациенток в конце лечения, оказались доброкачественными и обратимыми, поскольку исчезали через два месяца после окончания терапии (Williams и др., 2012; Donnez и др., 2012). Также в фармакокинетических исследованиях хорошо задокументирована безопасность ряда доз СМПР (Pohl и др., 2013, 2015).

Механизм действия, с помощью которых СМПР уменьшают менструальную кровопотерю у женщин с миомой матки, остается неизвестным (Wilkins и др., 2013), хотя был предложен ряд возможных факторов (Williams и др., 2007, 2012). В частности, Wilkins и соавторы сообщили, что маточные НК-клетки (натуральные киллеры) регулируют эндометриальное кровотечение и подавляются азоприснилом (Wilkins и др., 2013).

Долгосрочное периодическое применение СМПР открывает новые перспективы лечения

Благодаря длительному эффекту, наблюдаемому в первых двух испытаниях (Donnez и др., 2012a, b), дополнительные интермиттирующие 12-недельные курсы терапии СМПР с интервалами без приема могут быть альтернативой длительному медикаментозному лечению миомы. Результаты первого исследования длительного прерывистого применения позволили предположить, что более чем один курс СМПР может максимизировать свою потенциальную пользу с точки зрения контроля кровотечения и уменьшения объема миомы (Donnez и др., 2014b).

Последнее клиническое исследование было иници-

ровано с целью изучения эффективности и безопасности четырех повторных 12-недельных курсов УПА в дозе 5 или 10 мг/сут для интермиттирующего лечения симптоматической миомы матки (Donnez и др., 2015a, b, c). Это исследование показало аналогичную степень реакции пациенток в обеих группах лечения. Поэтому мы сосредоточимся на результатах с точки зрения эффективности и безопасности данного испытания с использованием утвержденной дозы 5 мг УПА в повторной интермиттирующей терапии (4 курса) (Donnez и др., 2015b, c). Процент пациенток, у которых после 1, 2, 3 и 4 курсов индивидуального лечения наступила аменорея, составил 75,8%, 84,1%, 86,4% и 87,5% в группе применения 5 мг УПА соответственно (Donnez и др., 2015a, c). Графическую оценку величины менструальной кровопотери (pictorial blood assessment chart, PBAC) (Higham и др., 1990) определяли при первоначальном скрининге и через 1, 2 и 4 курса лечения. В группе приема 5 мг УПА средний показатель PBAC при скрининге составил 224,0, существенно снижаясь с каждым последующим курсом, и в итоге достиг 77,5 после 4 курса (Donnez и др., 2015a, c). Процент пациенток с клинически значимым снижением объема кровопотери 25% и выше увеличился, начиная с 1 курса и вплоть до 4 (с 62,3% до 78,1%). При этом процент пациенток со снижением объема кровопотери 50% и более также увеличился с 1 до 4 курса, доказывая, что повторные курсы терапии значительно повышали эффективность лечения. Это также подтверждается прогрессирующим уменьшением объема трех крупных миом с 1 до 4 курса терапии (рис. 2).

Таким образом, результаты этого исследования свиде-



Рисунок 1. Уменьшение объема миомы матки после 4-х курсов 3-месячной терапии УПА в дозе 5 мг ежедневно

В период перерыва между двумя курсами было два естественных менструальных цикла (Donnez и др., 2015a, 2016).

* Общий объем трех наибольших миом

тельствуют об эффективности лечения 5 мг УПА и дополнительно подтверждают безопасность повторного интермиттирующего применения УПА для лечения симптомной миомы (Donnez и др., 2015a, b, c). Профиль безопасности УПА в течение нескольких курсов лечения был хорошо документирован в этом исследовании. Оценка безопасности, в том числе витальных (жизненно важных) признаков, физическое обследование и лабораторные анализы, а также сообщения о нежелательных явлениях в период терапии и вне лечения показали, что повторное прерывистое применение УПА хорошо переносилось. Подавляющее

большинство (97,6%) нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. В отношении побочных эффектов женщины чаще всего сообщали о головной боли и приливах (наблюдались у менее 11% женщин в ходе любого из 4 курсов лечения), но частота этих событий уменьшалась с каждым дополнительным курсом. Боль в груди или дискомфорт испытывали 3% пациенток. Из 451 женщины (Donnez и др., 2015b, c) серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, включали 5 случаев меноррагии, 1 биполярное расстройство, 1 спонтанное рождение миомы, 1 случай боли в животе и 1 случай боли в спине. Физическое обследование, оценка витальных признаков, УЗИ яичников и электрокардиограмма не выявили проблем в отношении безопасности лечения.

На основании имеющихся данных, свидетельствующих о безопасности терапии для эндометрия, после 4 курсов лечения не было выявлено повышенной частоты возникновения серьезной патологии, такой как гиперплазия с атипией или карциномой эндометрия. Частота СМПР-ассоциированных нефизиологических изменений эндометрия (РАЕС), по всей видимости, не повышается с повторными курсами лечения, достигая 13,3% после 4 курса, и возвращается к исходному дотерапевтическому уровню в течение трех месяцев после завершения лечения. Эти данные еще раз подтверждают быструю обратимость РАЕС после завершения лечения и наступления последующей менструации. Обнадешивает, что средняя толщина эндометрия (7–8 мм) была сходна с исходной после однократного курса и повторных курсов терапии и оставалась стабильной в течение наблюдения, проводимого после лечения (через три месяца после его прекращения).

Недавнее исследование, проведенное Courtoy и соавторами, позволило предположить важную роль УПА в разрушении коллагена путем индукции матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2), что объясняет устойчивый положительный эффект препарата. Кроме того, данное исследование указывает на многофакторные механизмы действия, включающие: устойчиво низкую пролиферацию; ограниченный период апоптоза и ремоделирование внеклеточного матрикса при стимуляции экспрессии ММР-2 (Courtoy и др., 2015). Исследование *in vitro* продемонстрировало еще один возможный механизм действия УПА: ингибирование экспрессии и функции активина А в культивируемых клетках лейомиомы (Ciarmela и др., 2014).

Новые подходы и алгоритмы с особым акцентом на бесплодие

Существует явная необходимость в альтернативе хирургическому лечению и даже менее инвазивным эндоскопическим техникам, особенно когда целью является сохранение фертильности (Donnez и др., 2014a, b; Donnez и др., 2015b). Нет никаких сомнений в том, что в некоторых случаях хирургическое лечение миомы матки все еще показано, но сегодня необходимо установить, позволяют ли СМПР (УПА) применять менее инвазивные хирургические методики или даже полностью отказаться от оперативного вмешательства. С другой стороны, очевидно, что длитель-

ное применение прерывистого лечения УПА изменит наш подход к тактике ведения миомы матки.

При решении вопроса о выборе лечения крайне важно учитывать ключевые факторы, определяющие тактику ведения пациентки: возраст женщины, тяжесть симптомов (боли, кровотечение и бесплодие), желание сохранить матку и/или фертильность, объем миомы и ее локализацию согласно классификации FIGO. Подходы, описанные ниже, соответствуют классификации FIGO (Munro и др., 2011).

Тип 0 миомы

При миоме типа 0 наиболее подходящим методом лечения является гистероскопическая миомэктомия.

Тип 1 миомы

В большинстве случаев гистероскопическая миомэктомия для 1-го типа миомы является относительно простым методом для опытных хирургов, особенно если миома 1-го типа размером менее 3 см. Когда миома 1-го типа больше 3 см или если у пациентки имеется анемия, перед гистероскопией рекомендуется применение медикаментозной терапии (СМГР или агонистов ГнРГ).

Медикаментозная терапия может включать один или два трехмесячных курса. В подавляющем большинстве случаев миомы типа 1 реагируют на эту предоперационную терапию и регрессируют в размерах, что позволяет выполнить гистероскопию в лучших условиях, восстановив уровень гемоглобина. Следует отметить, что в некоторых случаях миомы регрессируют настолько, что можно избежать хирургического вмешательства.

Тип 2 или типы 2-5 миомы (единичные или множественные), деформирующие полости матки

Молодые женщины репродуктивного возраста с бесплодием, желающие забеременеть

В случае миомы 2-го типа может быть использована медикаментозная предоперационная терапия СМГР, на которую миомы часто отвечают и регрессируют в размерах. Такое их уменьшение также позволяет облегчить проведение гистероскопии, которую можно запланировать после первого менструального кровотечения (Donnez и др., 2014). В некоторых случаях (если миомы регрессируют настолько, что больше не деформируют полость матки) хирургическое вмешательство может не потребоваться. При многочисленных миомах (свыше 2) или часто наблюдающихся различных типах миом (2–5) может применяться два трехмесячных курса медикаментозной терапии (СМГР), как это описано в клинических испытаниях с УПА (Donnez и др., 2014a, b; Donnez и др., 2015a, b).

После такого лечения существует три возможных исхода.

Наиболее положительным из них является весьма значительная регрессия миомы (уменьшение объема более чем на 50%). Полость матки больше не деформируется, и пациентка может попытаться забеременеть естественным путем или пройти лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, если к этому имеются показания. Недавно была описана первая серия беременностей

после лечения УПА и показано, что в некоторых случаях хирургическое лечение не требуется, и пациентки могут самостоятельно забеременеть и родить здоровых детей (Luuskx и др., 2014).

Вторым исходом является значимая регрессия миомы (от 25% и более, но менее 50%). Вместе с тем в некоторых случаях, если полость матки все еще деформирована или если объем миомы остается большим из-за крупного размера в начале медикаментозной терапии, показано оперативное лечение. В этом случае хирургическое вмешательство должно быть выполнено путем лапароскопии после нормализации уровня гемоглобина. В то же время лапаротомии следует избегать.

Последний результат – недостаточный ответ на медикаментозную терапию. В этом случае остается применить оперативное лечение.

Молодые женщины репродуктивного возраста с симптомами миомы и желающие сохранить фертильность, но не планирующие беременность

В этих случаях также может быть использована медикаментозная терапия, принимая во внимание недавние клинические испытания СМГР, продемонстрировавшие, что 4 трехмесячных курса терапии курс за курсом вызывают значительное улучшение в виде уменьшения размера миомы (Donnez и др., 2015a, b, 2016). В подавляющем большинстве случаев регресс размеров миомы (от 25% и более наблюдается у 80% больных) и контроль кровотечения (более чем у 90% пациенток) позволяют избежать хирургического вмешательства и восстановить уровень гемоглобина.

При отсутствии у таких пациенток намерения незамедлительно забеременеть настоятельная необходимость в хирургическом вмешательстве отсутствует, даже если полость матки остается деформированной и/или все еще сохраняются большие размеры миомы. В некоторых случаях после лечения все миомы могут исчезнуть. При возникновении симптомов рецидива медикаментозная терапия может быть возобновлена. Миомэктомии следует выполнять только тогда, когда пациентка хочет забеременеть, и лишь в случае, если это действительно необходимо, в зависимости от локализации и объема до сих пор сохраняющейся миомы. Это важно учитывать, особенно в отношении женщин африканского происхождения, поскольку африканские и афроамериканские женщины имеют больше шансов развития симптоматической миомы в более раннем возрасте по сравнению с белыми (Baird и др., 2003).

Широко известно, что частота рецидива миомы через 4–5 лет после миомэктомии может достигать почти 60%, а после повторной миомэктомии значительно увеличивается риск развития тазовых спаек (Malone, 1969; Donnez и др., 2014a). В связи с этим может оказаться полезным лечение СМГР, поскольку долгосрочная прерывистая терапия, которая проводится повторно при наличии симптомов рецидива миомы в течение интервала без терапии, может помочь избежать или, по крайней мере, отсрочить необходимость хирургического вмешательства, пока пациентка не планирует беременность. Поэтому хирургическое лечение показано только тогда, когда женщина планирует бере-

менность, и при наличии деформирующей полости матки больших (свыше 3–4 см) миом, поскольку они могут стать причиной бесплодия.

Бессимптомные женщины с миомой, подлежащие экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) или донации ооцитов

Мета-анализ 23 исследований, проведенный Pritts и соавторами, показал значительное снижение частоты беременности и уровня имплантации при наличии миом, особенно подслизистых и/или интрамуральных, деформирующих полость матки (Pritts и др., 2009). В другом мета-анализе Sunkara и коллеги выявили влияние миом на фертильность даже в случае, если они оказывались интрамуральными и не деформировали полость матки (Sunkara и др., 2010). Недавнее исследование Yan и других подтвердило, что интрамуральная миома размером свыше 2,85 см значительно уменьшает частоту наступления беременности у пациенток после ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (Yan и др., 2014).

В некоторых медицинских центрах в программах донации ооцитов участвуют женщины старше 40 лет (Cobo и др., 2015). В этой группе женщин распространенность миомы выше, чем у женщин 30 лет. Поэтому можно предложить провести лечение таких больных с помощью 1 или 2 курсов СМГР перед ЭКО или донацией ооцитов, чтобы уменьшить размер миомы и восстановить полость матки, что впоследствии улучшит показатели имплантации.

Вместе с тем необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению применения УПА перед ЭКО и донацией ооцитов.

Пременопаузальные женщины с симптомами миомы, не планирующие беременность, но желающие сохранить матку

Изолированные миомы 2-го типа относительно редки у женщин в пременопаузе. В большинстве случаев пациентки с симптоматической миомой имеют увеличенную матку с несколькими миомами или большими миомами типа 2–5. Результаты последнего исследования (Donnez и др., 2015a, b, 2016) заставили нас немного модифицировать ранее опубликованные алгоритмы терапии (Donnez и др., 2014a, b) этой группы женщин. Действительно, среди тех, кто прошел лечение 5 мг УПА в течение 4-х трехмесячных курсов, процент пациенток с клинически значимым уменьшением объема повысился с 62,3% после 1 курса до 78,1% после 4 курса, что предполагает увеличение терапевтической пользы после повторных курсов лечения. Процент женщин с клинически значимым снижением размера миомы свыше 50% также увеличился с 1-го курса (37,2%) до 4-го курса (63,8%). Кроме того, средний уровень РВАС в период без терапии уменьшался с каждым последующим курсом лечения.

В случае хорошего ответа, характеризующегося клинически значимым уменьшением объема и/или контролем кровотока, лечение может быть прекращено после 4 курсов и проведена повторная оценка состояния пациентки (Donnez и др., 2015a, b, 2016). Повторная терапия может быть применена в случае рецидива симптомов при отсутствии гиперплазии эндометрия у пациенток, принимавших

5 мг УПА в течение восьми трехмесячных курсов. Цель такого лечения – достичь менопаузы без необходимости хирургического вмешательства.

Данные, которые указывают на антипролиферативное действие СМГР на ткань молочной железы, также являются перспективными (Poole и др., 2006; Engman и др., 2008). В некоторых исследованиях сообщается об антипролиферативном влиянии на эндометрий СМГР, применяемых курсами до 6 месяцев (Wilkins и др., 2009).

Будущие перспективы медикаментозной терапии

СМГР открыли новые возможности в изучении медикаментозной терапии миомы матки как для лечения симптомов, так и для возможности отложить или исключить хирургическое вмешательство. Будущие клинические исследования должны быть сосредоточены на стратегиях профилактики, таких как предотвращение возникновения миом у генетически предрасположенных к ним женщин и во избежание рецидива после хирургического вмешательства у женщин с высоким риском (т. е. молодого возраста или с отягощенным семейным анамнезом).

ВЫВОДЫ

Симптоматическая миома матки требует хирургического и/или медикаментозного лечения в зависимости от тяжести симптомов, возраста, бесплодия, желания женщины сохранить матку и типа миомы по классификации FIGO. Современные терапевтические стратегии включают, главным образом, хирургическое вмешательство, в частности, гистерэктомию, миомэктомию с помощью гистероскопии и миомэктомию с помощью лапароскопии или лапаротомии. Гистерэктомия является наиболее эффективным способом лечения миомы, но не подходит для многих случаев. При выборе менее инвазивных методов (щадящих матку вариантов, таких как миомэктомия) необходимо ориентироваться на размер, количество и расположение миомы, а также личный опыт гинеколога и имеющееся оборудование.

Другие хирургические методы, такие как лапароскопический криомиолиз, термокоагуляция или окклюзии артерий матки используются редко. Также доступны нехирургические процедуры – эмболизация маточных артерий и МРТ-направленная ультразвуковая хирургия, но относительным противопоказанием к ним является желание женщины забеременеть в будущем.

С другой стороны, остается актуальной потребность в медикаментозной терапии. Очень важно, чтобы новые методы лечения, которые будут разработаны, могли стать альтернативой хирургическому вмешательству, особенно когда целью является сохранение фертильности.

Агонисты ГнРГ применяются для уменьшения размера миомы и восстановления уровня гемоглобина у симптоматических женщин, но из-за своих побочных эффектов они не могут использоваться в течение длительного периода. В настоящее время благодаря применению СМГР появляется все больше доказательств о решающей роли прогестерона в патофизиологии миомы матки. УПА, один из представителей группы СМГР, изучался в крупных клинических исследованиях, которые оценили его длительный интермиттирующий прием, что

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

даёт обнадеживающие результаты для новых перспектив лечения. Установлено, что проведение более одного трехмесячного курса УПА максимизирует его потенциальную пользу с точки зрения контроля кровотечения и уменьшения объема миомы. Следовательно, в зависимости от возраста и симптомов (бесплодие, кровотечение и т. п.) СМГР необходимо рассматривать в качестве альтернативы хирургическому вмешательству или при некоторых обстоятельствах как дополнение к хирургическому лечению, согласно соответствующим алгоритмам.

В заключение следует отметить, что бессимптомные

миомы не требуют лечения на момент подтверждения диагноза с помощью УЗИ или МРТ. В свою очередь, пациентки должны быть осведомлены обо всех возможных способах лечения (медикаментозном, радиологическом и хирургическом) и об их целесообразности, поскольку в арсенале гинекологов появились новые инструменты, открывающие пути к новым стратегиям в менеджменте миомы матки. [1]

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ: ИЗ НАСТОЯЩЕГО В БУДУЩЕЕ

Jacques Donnez, д. мед. н., профессор, директор Католического университета Левена, Общество по исследованию бесплодия, Брюссель, Бельгия

Marie-Madeleine Dolmans, отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

Миома матки (также известная как лейомиома или фибромиома) является наиболее распространенной формой доброкачественных опухолей этого органа. Клинические проявления данной патологии включают аномальное кровотечение, опухоль в малом тазу, боль в области таза, бесплодие, симптомы сдавления и акушерские осложнения. Почти треть женщин с лейомиомой матки нуждаются в лечении из-за ее симптомов.

Современные стратегии лечения миомы матки в основном включают хирургическое вмешательство, но выбор лечения зависит от возраста пациентки и желания сохранить фертильность или стремления избежать радикальной операции, такой как гистерэктомия. Тактика лечения миомы матки также зависит от количества, размера и расположения миом. Другие хирургические и нехирургические подходы включают миомэктомию с помощью гистероскопии, миомэктомию путем лапаротомии или лапароскопии, эмболизацию маточных артерий и вмешательства, выполняемые под радиологическим или ультразвуковым контролем с целью вызова тепловой абляции миомы матки.

Проведено только несколько рандомизированных исследований, сравнивающих различные методы лечения миомы. Необходимы дальнейшие исследования, поскольку конкретные доказательства эффективности отсутствуют и наблюдается неопределенность в отношении правильной тактики ведения в зависимости от симптомов. Экономический эффект менеджмента миомы матки является значительным, и разработка новых методов лечения, альтернативных хирургическому вмешательству, крайне важна.

Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о решающей роли прогестероновых путей в патофизиологии миомы матки в связи с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, таких как улипристала ацетат. Эффективность долгосрочного прерывистого лечения улипристала ацетатом недавно была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях. Это еще раз подчеркивает важность нахождения альтернативы хирургическому вмешательству, особенно для женщин, стремящихся сохранить фертильность. В качестве такой альтернативы в настоящее время могут выступить селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, которые, как было доказано, эффективны в лечении симптомов миомы. Теперь гинекологи имеют новые инструменты в своем арсенале, что открывает пути к разработке новых стратегий для менеджмента миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат, хирургическое лечение, медикаментозная терапия, миомэктомия.

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ: ІЗ СЬОГОДЕННЯ В МАЙБУТНЄ

Jacques Donnez, д. мед. н., професор, директор Католицького університету Левена, Товариство з дослідження безпліддя, Брюссель, Бельгія

Marie-Madeleine Dolmans, відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

Міома матки (також відома як лейомиома або фіброміома) є найбільш поширеною формою доброякісних пухлин цього органу. Клінічні прояви даної патології включають аномальну кровотечу, наявність пухлини в малому тазі, тазовий біль, безпліддя, симптоми стиснення і акушерські ускладнення. Майже третина жінок із лейомиомою матки потребують лікування через її симптоми.

Сучасні стратегії лікування міоми матки в основному включають хірургічне втручання, але вибір лікування залежить від віку пацієнтки і бажання зберегти фертильність або прагнення уникнути радикальної операції, такої як гістеректомія. Тактика лікування міоми матки також залежить від кількості, розміру і розташування міом. Інші хірургічні та нехірургічні підходи включають міомектомію за допомогою гистероскопії, міомектомію шляхом лапаротомії або лапароскопії, емболізацію маткових артерій і втручання, що виконуються під радіологічним або ультразвуковим контролем з метою виклику теплової абляції міоми матки.

Виконано лише декілька рандомізованих досліджень, які порівнюють різні методи лікування міоми. Необхідні подальші дослідження, оскільки конкретні докази ефективності відсутні та існує невизначеність щодо правильної тактики ведення в залежності від симптомів. Економічний ефект менеджменту міоми матки є значним, і розробка нових методів лікування, альтернативних хірургічному втручанню, є вкрай важливою.

З'являється все більше доказів, які свідчать про вирішальну роль прогестеронових шляхів у патофізіології міоми матки у зв'язку з використанням селективних модуляторів прогестеронових рецепторів, таких як улипристала ацетат. Ефективність довгострокового прерывистого лікування улипристала ацетатом нещодавно була продемонстрована в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Це ще раз підкреслює важливість знаходження альтернативи хірургічному втручанню, особливо для жінок, які прагнуть зберегти свою фертильність. Такою альтернативою на даний час можуть виступити селективні модулятори прогестеронових рецепторів, що, як було доведено, ефективні в лікуванні симптомів міоми. Тепер гинекологи мають нові інструменти в своєму арсеналі, що відкриває шляхи до розроблення нових стратегій для менеджменту міоми матки.

Ключові слова: міома матки, лейомиома, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, улипристала ацетат, хірургічне лікування, медикаментозна терапія, міомектомія.

UTERINE FIBROID TREATMENT TACTIC: FROM THE PRESENT TO THE FUTURE

Jacques Donnez, MD, professor, director of Catholic University of Louvain, Society for Infertility Research, Brussels, Belgium

Marie-Madeleine Dolmans, Gynecology Department, Clinic of St-Luc University, Brussels, Belgium

Uterine fibroids (also known as leiomyomas or myomas) are the most common form of benign uterine tumors. Clinical presentations include abnormal bleeding, pelvic masses, pelvic pain, infertility, bulk symptoms and obstetric complications. Almost a third of women with leiomyomas will request treatment due to symptoms.

Current treatment strategies mainly involve surgical interventions, but the choice of treatment is guided by patient's age and desire to preserve fertility or avoid "radical" surgery such as hysterectomy. The treatment tactic of uterine fibroids also depends on the number, size and location of the fibroids. Other surgical and non-surgical approaches include myomectomy by hysteroscopy, myomectomy by laparotomy or laparoscopy, uterine artery embolization and interventions performed under radiologic or ultrasound guidance to induce thermal ablation of the uterine fibroids.

There are only a few randomized trials comparing various therapies for fibroids. Further investigations are required as there is a lack of concrete evidence of effectiveness and areas of uncertainty surrounding correct management according to symptoms. The economic impact of uterine fibroid management is significant and it is imperative that new treatments be developed to provide alternatives to surgical intervention.

There is growing evidence of the crucial role of progesterone pathways in the pathophysiology of uterine fibroids due to the use of selective progesterone receptor modulators (SPRMs) such as ulipristal acetate (UPA). The efficacy of long-term intermittent use of UPA was recently demonstrated by randomized controlled studies. The need for alternatives to surgical intervention is very real, especially for women seeking to preserve their fertility. These options now exist, with SPRMs which are proven to treat fibroid symptoms effectively. Gynecologists now have new tools in their armamentarium, opening up novel strategies for the management of uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, leiomyomas, selective progesterone receptor modulators, ulipristal acetate, surgery, medical therapy, myomectomy.