



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 13

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МАТРИЦА

репринтное издание

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ ПЕРЕД ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИМИ
ОПЕРАЦИЯМИ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ С МАТОЧНЫМИ
КРОВОТЕЧЕНИЯМИ И АНЕМИЕЙ

А.В. КОЗАЧЕНКО¹, д.м.н., З.В. РЕВАЗОВА¹, Л.В. АДАМЯН¹, акад. РАН, д.м.н., профессор, Т.А. ДЕДУРА², д.м.н., профессор

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ ПЕРЕД ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИМИ ОПЕРАЦИЯМИ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ С МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ И АНЕМИЕЙ

Цель: оценка целесообразности и безопасности применения улипристала ацетата на основании клинико-морфологического исследования.

Материалы и методы: в исследовании участвовали 78 женщин с лейомиомой, обильными менструациями и анемией. I группа – 43 пациентки, которым проводилась терапия улипристала ацетатом в течение 3 месяцев, а затем лапароскопическая миомэктомия. II группа – 35 пациенток, которым миомэктомия проводилась без предоперационной подготовки. Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, операционных параметров, патоморфологических изменений в узлах и эндометрии. По данным исходного клинико-лабораторного исследования I и II группа были практически однородны.

Результаты: на фоне терапии улипристала ацетатом у всех пациенток I группы прекратились маточные кровотечения, размер миоматозных узлов уменьшился в среднем на 25% по данным УЗИ и МРТ ($p < 0,05$), уровень гемоглобина и ферритина достиг нормальных значений ($p < 0,01$). В I группе отмечалось снижение длительности операции и кровопотери по сравнению со II группой. Были определены некоторые механизмы редукции лейомиомы. В эндометрии пациенток I группы после терапии был выявлен лекарственный патоморфоз. Однако иммуногистохимическое исследование позволило установить, что данные изменения явились доброкачественными и обратимыми.

Выводы: предоперационная подготовка улипристала ацетатом у пациенток репродуктивного возраста с миомой, маточными кровотечениями и анемией целесообразна, безопасна и патогенетически обоснована. Перспективным является возможность использования повторных курсов препарата, что в конечном итоге может отсрочить либо отменить необходимость проведения хирургического лечения.

Ключевые слова: миома матки, улипристала ацетат, СМРР, меноррагия, обильные менструальные кровотечения.

A.V. KOZACHENKO¹, MD, Z.V. REVAZOVA¹, L.V. ADAMYAN¹, Academician of RAS, MD, Prof., T.A. DEMURA², MD, Prof.

¹ Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RATIONALE FOR THE ULIPRISTAL ACETATE PRE-OPERATION TREATMENT BEFORE ORGAN-PRESERVING OPERATIONS IN MYOMAS UTERUS PATIENTS WITH THE INTRAUTERINE BLEEDING AND ANAEMIA

Objective: assessment of the feasibility and safety of the use of ulipristal acetate on the basis of the clinical and morphological study.

Materials and methods: the study involved 78 women with leiomyoma, abundant menstruation and anemia. Group I – 43 patients who underwent ulipristal acetate therapy for three months and then laparoscopic myomectomy. Group II – 35 patients who were myomectomized without presurgical preparation. A comparative analysis was made of the clinic-laboratory data, operational parameters, pathomorphological changes in the nodes and endometrium. According to the original clinical laboratory study groups I and II were almost homogeneous.

Results: in the case of ulipristal acetate therapy in all group I patients uterine bleeding ceased, the size of the myomatous nodules decreased by an average of 25 per cent according to the ultrasound and the MRI ($p < 0.05$), the haemoglobin and the ferritin levels reached normal values ($p < 0.01$). In group I there was a decline in the duration of the operation and blood loss compared to group II. Some leiomyoma reduction mechanisms have been identified. In endometrium of group I patients drug pathomorphosis after therapy was diagnosed. However, the immunohistochemical study made it possible to establish that these changes were benign and reversible.

Conclusions: presurgical treatment by ulipristal acetate of reproductive age patients with myomas, uterine bleeding and anaemia is appropriate, safe and pathogenetically justified. The possibility to use repeated courses of the drug, which may eventually postpone or cancel the need for surgical treatment is promising.

Keywords: uterine myoma, ulipristal acetate, SMPP, menorrhagia, abundant menstrual bleeding.

Вопрос о тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки остается актуальным в связи с тем, что во всем мире отмечается достаточно высокая частота и тенденция к росту данного заболевания [1–5]. На сегодняшний день используются три метода лечения миомы матки, как отдельно, так и – при необходимости – в сочетании друг с другом: хирургическое вмешательство, медикаментозная терапия, малоинвазивные методы. К сожалению, до сих пор наблюдается большая распространенность радикальных операций, которым нередко подвергаются женщины репродуктивного возраста с миомой матки и клиническими проявлениями [6–9]. Наиболее распространенным и тяжелым симптомом при лейомиоме, приводящим к развитию хронической постгеморрагической анемии и существенно снижающим качество жизни женщин, являются обильные менструальные кровотечения (ОМК), ранее обозначавшиеся терминами «меноррагия» или «менометроррагия» [10–12]. По данным литературы, примерно $\frac{2}{3}$ операций во всем мире по поводу миомы матки, сопровождающейся маточными кровотечениями, приходится на гистерэктомию [1, 10, 13, 14]. Однако нельзя не учитывать отказ женщин от удаления матки в связи с желанием реализовать репродуктивную функцию, а также по другим различным причинам, что служит основанием для проведения органосохраняющих операций у больных репродуктивного возраста с миомой матки и маточными кровотечениями [5, 15]. Миомэктомия нередко бывает сопряжена с техническими сложностями, связанными с размерами матки и миоматозных узлов, их локализацией, повышенной кровоточивостью тканей, а также со степенью развившейся постгеморрагической анемии. В связи с этим для оптимизации оперативного вмешательства у пациенток с миомой матки, ОКМ и анемией нередко необходима предварительная медикаментозная терапия, направленная на остановку кровотечений, уменьшение размеров опухоли, коррекцию анемии.

В настоящее время в качестве медикаментозной терапии миомы матки активно используется препарат из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УА), оказывающий прямое воздействие на клетки опухоли и эндометрий. Он обратимо блокирует прогестероновые рецепторы (ПР) в тканях миомы, снижает пролиферацию и усиливает апоптоз, имеет минимальное сродство к рецепторам андрогенов, эстрогенов и минералокортикоидов, подавляет экспрессию факторов роста и ангиогенеза [16–18]. Препарат тормозит овуляцию, оказывая лишь частичное ингибирующее влияние на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). При этом уровень эстрадиола остается в пределах нормы, тем самым предотвращается преовуляторный всплеск лютеинизирующего гормона (ЛГ) [19–21]. Особенностью препарата являются его смешанные свойства и как антагониста, и как агониста рецепторов прогестерона. Под влиянием УА, так же как при использовании чистых антагонистов ПР (мифепристон), возникают изменения конфигурации лиганд-связывающего домена ПР, позволяющие взаимодействовать с корепрессорами (NCoR). В то же

время под воздействием препарата рецепторы прогестерона связываются и с коактиваторами (SRC), что не происходит при взаимодействии с чистыми антагонистами [19, 22–25]. Вышеперечисленные свойства препарата определяют возможность его применения в предоперационной подготовке, а также в длительном лечении пациенток с миомой матки и ОКМ [16, 17, 21, 26–30].

Несмотря на большое число публикаций, в настоящее время представлено недостаточно данных, объясняющих механизмы, лежащие в основе клинических эффектов УА. В связи с чем актуальным является оценка целесообразности и безопасности применения УА на основании клинико-морфологического исследования, что и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 78 женщин в возрасте 25–45 лет с миомой матки, сопровождающейся ОКМ и анемией. I группу (основную) составили 43 пациентки, которым перед хирургическим вмешательством проводилась медикаментозная терапия УА (ЭСМИЯ®, «Геден Рихтер», Венгрия) 5 мг в течение 3 месяцев, затем оперативное лечение в объеме лапароскопической миомэктомии, гистероскопии и диагностического выскабливания эндометрия. Медикаментозное лечение назначалось после обследования: стандартные общеклинические исследования, цитологическое исследование соскобов шейки матки, УЗИ и МРТ (при необходимости) органов малого таза, СА-125 при необходимости. В связи с эффектом УА, оказываемым на эндометрий и выраженным в неспецифических морфологических изменениях PAEC (progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [31–33], пациенткам I группы в обязательном порядке проводилось взятие пайпель-биопсии эндометрия до лечения и через 6 месяцев после завершения терапии. II группа (контрольная) – 35 пациенток, которым оперативное вмешательство проводили без предварительной предоперационной подготовки. В обеих группах при уровне гемоглобина менее 90 г/л проводилась антианемическая терапия с использованием таблетированной формы железа (III) гидроксид полимальтозата, 250–300 мг/сут перорально. Всем пациенткам на этапе первичного осмотра было выполнено стандартное общеклиническое обследование, инструментальные и лабораторные исследования. Каждой пациенткой было подписано информированное согласие.

Пациенткам была выполнена лапароскопическая миомэктомия, гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия с использованием соответствующей аппаратуры фирмы Karl Storz (Германия) на базе отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Было проведено макроскопическое, морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование миоматозных узлов и эндометрия в I и II группах на базе 1-го патолого-анатомического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» (2014–2016). Образцы тканей фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч. Далее проводилась обработка материала по стандартной

методике, после производилась заливка в парафин, изготовление срезов толщиной 4–5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином – эозином. При ИГХ-исследовании были использованы следующие антитела: к ER-α (клон 1D5, RTU, Dako), PgR (клон PR636, RTU, Dako), Ki-67 и p16 в миоме (метод двойного окрашивания – kit CIN tec PLUS, Roche), Ki-67 в эндометрии (клон MIB-1, RTU, Dako), VEGF (клон VG-1, 1:100, Abcam), TGF-β в миоме (клон TB21, 1:1000, Thermo Scientific), PTEN в эндометрии (клон 6H2.1, 1:100, Dako). Особое внимание в работе было уделено изучению экспрессии корепрессора ядерных рецепторов NCoR-1 (1:200, ThermoFisher Scientific) и коактиватора стероидных рецепторов SRC-1 (клон 1135/H4, 1:300, ThermoFisher Scientific). Степень выраженности экспрессии PgR, ER, SRC-1, NCoR-1 оценивали по системе HistoScore по количеству и интенсивности окрашенных ядер лейомиоцитов: до 80 – низкая, 80–140 – умеренная, 141–300 – выраженная экспрессия. В оценке экспрессии Ki-67, VEGF был использован полуколичественный балльный метод подсчета: до 10% окрашенных клеток – 1 балл, от 10 до 20% – 2 балла, 20–40% – 4 балла и более 40% – 6 баллов (1–2 – низкая, 3–4 – умеренная, 5–6 – высокая экспрессия).

В настоящее время в качестве медикаментозной терапии миомы матки активно используется препарат из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УА), оказывающий прямое воздействие на клетки опухоли и эндометрий

На первом этапе исследования была проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных данных в I группе (до и после лечения) и II группе, проанализированы особенности течения операции и послеоперационного периода. На втором этапе проведен сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических изменений в узлах и эндометрии в обеих группах.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0. Достоверность различий между двумя группами анализировалась с помощью определения критерия Стьюдента, непараметрического анализа по Манну – Уитни. Проведен χ^2 -тест для сравнения категориальных данных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе средний возраст больных составил $35,2 \pm 4,8$ года, во II группе – $34,8 \pm 4,21$ года. Основной жалобой женщин было наличие обильных менструаций. Степень тяжести менструальной кровопотери определялась в баллах по графической шкале оценки кровопотери (РВАС – pictorial bleeding assessment chart) [34] и в среднем составила $341,4 \pm 84,7$ и $359,6 \pm 91,5$ в I и II группах соответственно. Сопутствующие жалобы включали в себя болезненные менструации, тянущие боли внизу

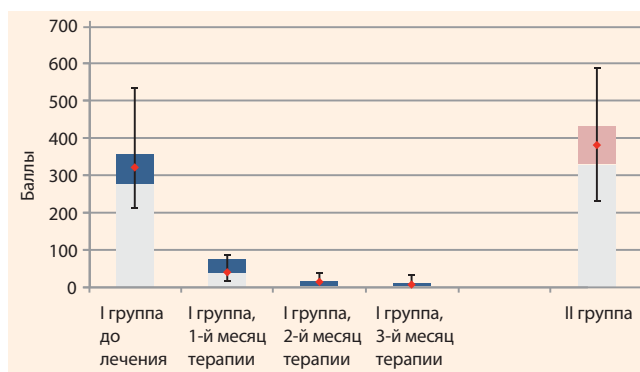
живота, утомляемость и слабость, скудные кровянистые выделения по типу «мазни» до и после менструации. Интенсивность болевого синдрома составила в среднем $6,9 \pm 1,6$ балла в I группе и $6,5 \pm 1,7$ балла во II группе. Уровень гемоглобина в среднем составил $94,3 \pm 12,7$ и $101,5 \pm 8,7$ г/л в I и II группах соответственно. У большинства пациенток отмечалось снижение гематокрита (<36%), у более чем половины женщин – снижение уровня ферритина как наиболее информативного показателя запасов железа. При оценке гормонального статуса у всех пациенток уровень тропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, пролактин), половых стероидов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), гормонов щитовидной железы находился в пределах возрастной нормы. По данным УЗИ, в обеих группах преобладало наличие множественной миомы матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов. Толщина эндометрия, по данным эхографии, у всех пациенток соответствовала нормальным значениям М-Эхо. В I группе 10 пациенткам было проведено МРТ-исследование органов малого таза с целью динамического наблюдения за результатами медикаментозной терапии УА. В четырех случаях была выявлена миома матки с центрипетальным ростом узла. В 6 случаях определялась множественная миома матки с межмышечной и межмышечно-субсерозной локализацией узлов.

В целом при сравнительном анализе исходной клинико-лабораторной характеристики в обеих группах не было выявлено выраженных статистически значимых различий.

Далее пациенткам I группы с целью предоперационной подготовки была проведена медикаментозная терапия УА в дозировке 5 мг в течение 3 месяцев. Перед лечением всем больным I группы была проведена аспирационная пайпель-биопсия слизистой полости матки. По данным гистологического исследования, ни у одной пациентки не было обнаружено патологических процессов в эндометрии.

Было выявлено, что на фоне приема УА у пациенток I группы происходила остановка менструальных кровотечений уже в первый месяц терапии, в среднем через $5,3 \pm 1,12$ дня с момента начала лечения (рис. 1). Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила в среднем $0,67 \pm 0,4$ балла по сравнению с исходными $6,9 \pm 1,6$ балла ($p = 0,02$). Уровень гемоглобина в основной

Рисунок 1. Распределение показателя менструальной кровопотери РВАС в исследуемых группах

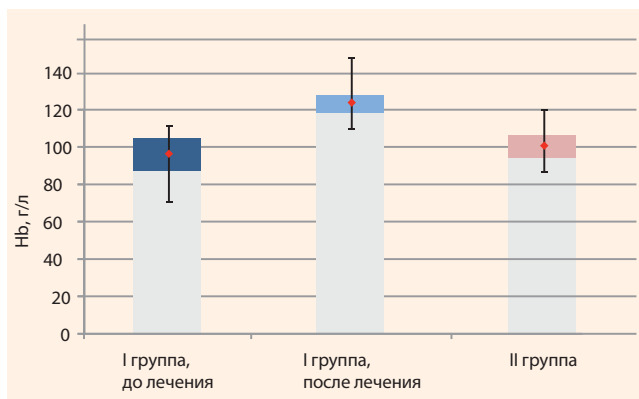


группе после терапии достиг нормальных значений у всех женщин, в среднем составив $123,4 \pm 11,2$ г/л по сравнению с исходным значением $94,3 \pm 12,7$ г/л, $p < 0,01$ (рис. 2). Также было отмечено повышение ферритина, в среднем составившего $73,2 \pm 19$ мкг/л по сравнению с $30 \pm 12,3$ мкг/л до лечения ($p < 0,01$). Размер доминантных миоматозных узлов уменьшился у большей части больных в среднем на 25% ($\Delta = -1,8$ см). Наибольшее уменьшение наблюдалось в узлах с центрипетальным ростом.

Отсутствие выраженных изменений в гормональном статусе у пациенток после медикаментозной терапии обуславливает отсутствие жалоб на приливы и эмоциональную нестабильность

По данным МРТ также было выявлено уменьшение миоматозных узлов от 15 до 37% (в среднем на 21%) с наибольшим уменьшением узлов с центрипетальным ростом. Толщина эндометрия, по данным УЗИ, находилась в пределах нормальных значений у большинства пациенток I группы после терапии УА и составила в среднем $0,9 \pm 0,4$ см. Лишь у 2 (5%) пациенток М-Эхо превышало 1,5 см. Из нежелательных явлений у 14% женщин ($n = 6$) отмечались головные боли, у 9,3% ($n = 4$) – болезненность молочных желез, что при анализе было сопоставимо с группой контроля. По результатам гормонального обследования пациенток I группы после терапии УА было выявлено снижение уровня ФСГ в среднем на 15% ($4,6 \pm 3,5$ МЕ/л), незначительное снижение ЛГ. Уровень эстрадиола ($386 \pm 145,6$ пмоль/л) и других гормонов крови находился в пределах нормативных значений. Отсутствие выраженных изменений в гормональном статусе у пациенток после медикаментозной терапии обуславливает отсутствие жалоб на приливы и эмоциональную нестабильность, а также подтверждает данные литературы о минимальной чувствительности УА к эстрогеновым, андрогеновым и минералокортикоидным рецепторам [16, 17, 23, 30, 35]. Вышеперечисленные данные согласовывались с рядом крупных исследований и позволили сделать вывод о клинической эффективности УА [16, 17, 20, 26–28, 35].

Рисунок 2. Уровень гемоглобина в I группе до и после медикаментозной терапии и в группе контроля



При анализе интраоперационных параметров в I группе отмечалось снижение длительности операции ($p = 0,043$) и объема кровопотери ($p = 0,021$) по сравнению со II группой. В послеоперационном периоде у пациенток I группы отмечалась тенденция к снижению длительности госпитализации и более высокий уровень гемоглобина на 2-е и 6-е сутки по сравнению со II группой, что можно объяснить исходными предоперационными показателями. Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных параметров в обеих группах представлен в таблице.

Следует отметить, что в обеих группах в большинстве случаев отсутствовали трудности в энуклеации миоматозных узлов, в определении их границ (рис. 3). Узлы в основном имели плотно-эластическую консистенцию. В I группе у 13 пациенток (32,5%) отмечалась мягковатая консистенция узлов, но границы их были сохранены. В обеих группах преобладало наличие множественной миомы матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов, что было сопоставимо с данными УЗИ.

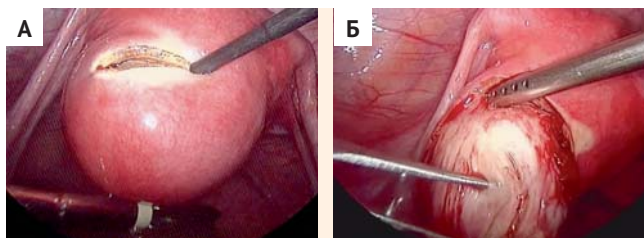
В отдаленном послеоперационном периоде большая часть женщин отметила улучшение своего состояния, отсутствие ОМК, выраженное снижение болевого синдрома. Через 6 месяцев после операции 36 пациенткам I группы и 32 пациенткам II группы было проведено контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза.

Таблица Интраоперационные и послеоперационные параметры в исследуемых группах

	I группа (n = 40) с предоперационной терапией УА*	II группа (n = 35) без предоперационной терапии	p
Длительность операции, мин	$84,2 \pm 39,6^*$	$105,7 \pm 38,9^*$	= 0,043
Общая кровопотеря, мл	$160 \pm 159,7^*$	$230,5 \pm 213,6^*$	= 0,021
Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов, %	10% (n = 4)	14,3% (n = 5)	= 0,054
Длительность госпитализации, сутки	$3,8 \pm 1,1^*$	$4,1 \pm 0,9^*$	= 0,05
Уровень гемоглобина, г/л (2-е сутки после операции)	$107,4 \pm 13,5$ г/л*	$91,7 \pm 8,9$ г/л*	= 0,041
Уровень гемоглобина, г/л (6-е сутки после операции)	$115,4 \pm 9,8$ г/л*	$105,4 \pm 10,3$ г/л*	= 0,038

* Данные указаны как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Рисунок 3. Лапароскопическая миомэктомия после медикаментозной терапии УА



А – матка с межмышечно-субсерозным миоматозным узлом больших размеров, расположенным по задней стенке; производится рассечение стенки матки над миоматозным узлом монополярным током; **Б** – производится выделение миоматозного узла из ложа; узел плотноватой консистенции, границы его четкие

Рецидив миомы матки в основной группе после проведенной медикаментозной терапии УА и хирургического лечения был выявлен лишь у 4 пациенток (11%), во II группе миоматозные узлы были выявлены у 9 пациенток (28,1%), $p = 0,047$.

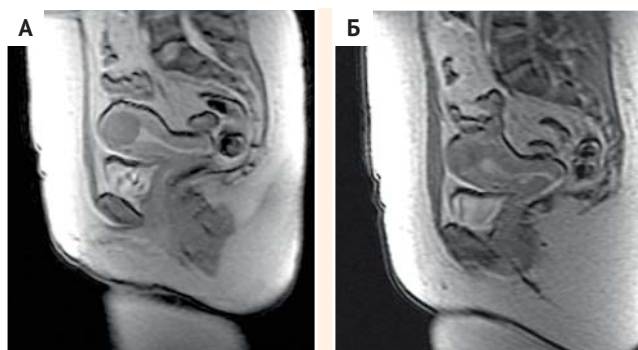
Изначально целью нашего исследования явилась предоперационная подготовка пациенток с миомой матки, ОМК и анемией для создания оптимальных условий для проведения органосохраняющего хирургического лечения. У большинства женщин после проведенной медикаментозной терапии, несмотря на прекращение маточных кровотечений и коррекцию анемии, снижение болевого синдрома, показания к операции сохранялись в связи с размерами узлов, желанием женщин в ближайшее время реализовать репродуктивную функцию. Однако у трех пациенток произошла миграция миоматозных узлов с центрипетальным ростом в мышечный слой матки, в связи с чем на УЗИ отмечалось уменьшение узла и отсутствие деформации полости матки, что также было выявлено при МРТ-исследовании (рис. 4). При этом миома матки была представлена единичным миоматозным узлом с центрипетальным ростом с исходными размерами 3,8, 4,7 и 4,5 см. Однако с учетом уменьшения размера миоматозных узлов до 2,6, 3,5 и 3,0 см, отсутствия деформации полости матки, остановки обильных маточных кровотечений и коррекции анемии была исключена необходимость оперативного вмешательства у этих больных. Пациенткам был назначен повторный курс УА, после которого узлы уменьшились еще в среднем на 15%. Так, в недавних исследованиях указывается, что в некоторых случаях отмечается выраженное уменьшение размеров миоматозных узлов, в особенности при повторных курсах терапии УА, что в конечном итоге может отсрочить либо отменить необходимость проведения хирургического лечения [27, 28, 30, 36, 37]. В России на данный момент разрешено использовать препарат длительностью до 4 курсов.

Нами было проведено морфологическое и ИГХ-исследование миоматозных узлов, что позволило установить некоторые механизмы редукции лейомиомы у пациенток I группы после проведенного медикаментозного лечения УА, а именно развитие гиалиноза и склероза стромы опухоли, апоптоз и дистрофию лейомиоцитов с повышением экспрессии p16 и выраженным снижением Ki-67 в глад-

комышечных клетках, трофические расстройства в ткани узлов, проявляющиеся склерозом сосудистой стенки и снижением экспрессии VEGF и TGF- β , а также дисрегуляция гормональной рецепции, проявляющаяся снижением экспрессии коактиватора стероидных рецепторов SRC-1 при неизменной экспрессии PR и ER и сохранении уровня корепрессора ядерных рецепторов NCoR-1. Это подтверждает смешанное действие УА в тканях-мишенях [21, 23, 25], а также указывает на то, что в миоматозных узлах препарат оказывает в большей степени свойства антагониста PR.

Известно, что СМПР, в частности УА, вызывают доброкачественные изменения эндометрия, отнесенные к новому морфологическому классу «изменения эндометрия, ассоциированные с воздействием СМПР» (РАЕС – progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [31–33, 38]. Нами была проведена оценка особенностей эндометрия в I группе до лечения, сразу после проведенной терапии и через 6 месяцев после ее завершения, а также во II группе. Затем проводился сравнительный анализ полученных данных. Было выявлено, что под воздействием УА в эндометрии происходит развитие доброкачественных обратимых изменений, характеризующихся кистозным расширением желез, уплотнением стромы, сосудистыми изменениями в виде расширения просвета сосудов и истончения их стенок, с низкой экспрессией Ki-67, сохранением PTEN, снижением VEGF, PgR и ER, а также снижением NCoR-1 как в эпителиальных клетках, так и в строме эндометрия и SRC-1 в эпителии. То есть в эндометрии, в отличие от лейомиомы, УА оказывает в большей степени свойства агонистов PR, что обуславливает развитие лекарственного патоморфоза. Однако присутствие корепрессоров и снижение экспрессии PgR, ER, Ki-67 с сохранением экспрессии PTEN позволяют сохранить регуляцию клеточного цикла в эндометрии и приводят к остановке маточных кровотечений, а также указывают на доброкачественность возникших морфологических изме-

Рисунок 4. МР-изображение миоматозного узла пациентки I группы до и после медикаментозной терапии улипристала ацетатом



А – межмышечный миоматозный узел с центрипетальным ростом в дне матки, диаметр 4,5 см, деформирующий полость матки, до медикаментозной терапии УА; **Б** – межмышечный миоматозный узел в дне матки, мигрировавший в мышечный слой матки, расположенный близко к полости матки, однако не деформирующий ее, диаметр 3,2 см, после медикаментозной терапии УА

нений в эндометрии. Так, 6 месяцев после окончания медикаментозной терапии признаки лекарственного патоморфоза нивелировались у всех пациенток, что указывает на обратимость морфологических изменений в эндометрии и согласуется с данными литературы [11, 12, 19, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия УА у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, ОМК и анемией приводит к прекращению менструальных кровотечений, повышению уровня гемоглобина, уменьшению размеров миоматозных узлов. Медикаментозная терапия УА создает оптимальные условия для проведения органосохраняющих операций лапароскопическим доступом со снижением длительности оперативного вмешательства, объема кровопотери и благоприятного течения послеоперационного периода, а также снижает риск развития рецидива заболевания. В некоторых случаях прекращение ОМК и достаточно быстрое уменьшение размеров опухоли приводят к отмене необходимости проведения миомэктомии, а тем более гистерэктомии, что существенно сокращает

развитие возможных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, сокращает сроки реабилитации пациенток.

На основании проведенного патоморфологического исследования можно сделать вывод, что под воздействием УА и в миоматозных узлах, и в эндометрии снижается пролиферативная активность и ангиогенез, повышается апоптоз. Однако действие препарата на стероидные рецепторы, в частности ПР, в опухоли и слизистой полости матки отличается, что выражается в различной экспрессии в тканях как PgR и ER, так и корегуляторов SRC-1 и NCoR-1.

Таким образом, полученные в нашем исследовании клинические данные об уменьшении размеров миоматозных узлов, остановке маточных кровотечений, снижении общей кровопотери во время лапароскопической миомэктомии у пациенток после медикаментозного лечения УА были подтверждены данными гистологического и иммуногистохимического исследования, выявившими морфологический субстрат редукции опухоли, уменьшения обильных менструаций, что позволило обосновать целесообразность и безопасность проведенной предоперационной подготовки.



ЛИТЕРАТУРА

- Vilos JA, Allaire C, Loberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gyn. Canada*, 2015 Feb, 37(2): 157-81.
- Адамян Л.В. и соавт. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2014.
- Сидорова И.С., Унянян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2012, 6(4): 25.
- Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Ру*, 2013, 7(85): 29-32.
- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics & Gynecology*, 2004, 104(2): 393-406.
- Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. Органосохраняющая терапия лейомиомы матки (дифференцированные подходы). *Лекарь*, 2008, 9: 125-126.
- Пучков К.В., Андреева Ю.Е., Добычина А.В. Лапароскопическая гистерэктомия. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2011, 60: 70-71.
- Pundir J, Walawalkar R, Seshadri S, Khalaf Y, El-Toukhy T. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy compared with total abdominal hysterectomy for uterine fibroids. *J. of Obstet. Gyn.*, 2013 Oct, 33(7): 655-62.
- David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Hum. Reprod.*, 2007, 22(1): 260-265.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil. Steril.*, 2011, 95(7): 2204-2208.
- Стуклов Н.И. Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы. *Поликлиника*, 2014, 3: 1-3.
- Хашукоева А.З., Бурденко М.В., Нариманова М.Р., Козлова О.В. Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции. *Лечащий врач*, 2014, 3: 45.
- Matteson KA, Abed H, Wheeler TL et al. A systematic review comparing hysterectomy to less invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2012, 19(1): 13-28.
- Vilos GA, Lefebvre G, Graves GR. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. SOGC clinical practice guidelines. *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, 2001, 106: 1-6.
- Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999. 150 с.
- Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P et al, PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 409-20.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al, PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 421-32.
- Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л. и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Проблемы репродукции*, 2014, 3: 25-28.
- Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2003, 12: 1693-1707.
- Talaulikar VS, Manyonda IT. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids. *Adv. Ther.*, 2012, 29(8): 655-663.
- Тихомиров А.Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки. *Гинекология*, 2013, 15(3): 36-38.
- Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update*, 2005, 11(3): 293-307.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Molec. Cell. Endocr.*, 2012, 25: 232-243.
- Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Molecular Endocrinology*, 2007 May, 21(5): 1066-81.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertility and Sterility*, 2011 Nov, 96(5): 1175-89.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(2): 519-527.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. PEARL III Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(6): 1565-1573.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. PEARL IV Study Group. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(2): 519-527.
- Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2016, 1: 80-87.
- Хашукоева А.З., Сухова Т.Н., Пзаева П.А., Мосешили Г.Г. Новый метод консервативного лечения миомы матки. *Лечащий врач*, 2017, 3: 34.
- Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2009, 21: 318-324.
- Wagenfeld A, Saunders B, KPR, Critchley LW, Critchley HOD. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Exp. Op. Therap. Targets*, 2016, 20(9): 1045-1054.
- Williams A, 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(6): 556-569.
- Hald K, Lieng M. Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2014, 21(4): 662-668.
- Courtroy GE, Donnez J, Marbaix E. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.*, 2015, 104(2): 426-434.
- Arriagada P. PEARL Extension II Study: Cumulative experience after 8 treatment courses with Ulipristal Acetate. 11th Congress of European Society of Gynecology. 21-24 October 2015.
- Willame A, Marci R, Petignat P, Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur. Rev. Pharmacol. Sci.*, 2016, 20(8): 1439-1444.
- Ravet S, Munaut C, Blacher S, Brichant G [et al.]. Persistence of an intact endometrial matrix and vessels structure in women exposed to VA-2914, a selective progesterone receptor modulator. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(11): 4525-4531.



ГЕДЕОН РИХТЕР



НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Эсмия® – первый препарат для долгосрочной терапии* миомы матки¹

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с аГнРГ⁴
- **Более полумиллиона женщин в 77 странах получили лечение препаратом Эсмия®³**

1. ESMYA® SmPC. May 2015. Инструкция по применению лекарственного препарата. Февраль 2016.

2. Donnez J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility®, 2015 [PEARL IV, Part 2].

3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2017.

4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). N Engl J Med 2012; 366: 5: 421-432.

* Эсмия® зарегистрирована для предоперационной и курсовой терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.¹



ЭСМИЯ® 5 мг