

Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки

Н.Я. Жилка

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлено актуальні проблеми лікування міоми матки. Інновація у лікуванні міоми матки міфепростоном є відповіддю на зміни наукових тверджень щодо біологічного призначення репродуктивної функції жінки у сучасних умовах та її недореалізації, що є патогенетичним фактором розвитку міоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, міома матки, лікування, міфепростон.

Лейоміома матки є досить поширеним захворюванням. Раніше вважали, що міому матки діагностують у 30% жінок віком понад 35 років, але сьогодні відомо, що міома матки розвивається більш ніж у 80% жінок, просто у більшості жінок це захворювання перебігає безсимптомно. Близько 80% всіх операцій у гінекології проводять з приводу міоми матки: 90% з цих операцій – видалення матки; у кожній третій жінки після 55 років видалена матка у зв'язку з діагнозом «міома матки»; середній вік жінок, яким видаляють матку через наявність у них міоми, – 42 роки.

Новітні наукові твердження щодо біологічного сенсу репродуктивної функції сучасної жінки

Наукові докази протягом останнього століття вивчення етіопатогенезу міоми (лейоміоми) матки стосовно гіперестрогенії, спричиненої негативним впливом численних факторів ризику, збагатилися однією із цікавих наукових теорій, що міома матки є результатом недореалізованої репродуктивної функції емансипованої жінки ХХ–ХХІ ст.

У живій природі забезпечення потомства є основою збереження будь-якого існуючого виду на Землі, що закладено еволюційно на генному рівні. Людина, безумовно, не є винятком. Природою заплановано так, що від менархе до менопаузи жінка повинна або бути вагітною або менструювати, але тільки для того, щоб підготуватися до наступної вагітності, в чому і полягає її біологічна роль. Так і було до середини ХХ століття [1].

Ретроспективний аналіз дозволяє припустити, що середній інтергенетичний інтервал протягом майже всієї історії людства становив 2,1–2,9 року, а кількість дітонороджень – близько десяти. Початок менархе у дівчаток припадав на вік 17 років, перші пологи – 20 років, а менопауза – до 50 років [2].

Репродуктивний період у первісних жінок міг становити 33 роки, або 396 календарних місяців. Усього протягом життя у них мало бути в кращому випадку 36 менструацій [3] за умови додаткових менструальних циклів. До настання менопаузи у жінки могло бути у середньому 50–60 менструацій, хоча їх було менше, тому що середня тривалість життя стародавньої людини ледь перевищувала 30 років [4]. Отже, як вважають вчені, репродуктивна система жінки еволюційно не пристосована довго існувати поза вагітністю та лактацією, тому в нефізіологічних умовах жіноча статевая система рано чи пізно починає «давати збої» [5]. Окрім цього, у сучасної жінки більш ранній вік настання менархе, ніж у стародавні часи. Сьогодні у дівчаток менархе настає у віці 13 років. Вік настання менопаузи майже не змінився – близько 50 років. Отже, репродуктивний період у жінок ХХІ століття триває близько 38 років, або 456 календарних місяців, однак при цьому вони мають за все життя у середньому дві вагітності (у розвинених країнах). У ХХІ ст. жінка має в середньому 450 менструацій протягом

усього фертильного періоду [6], що в 7–12 разів більше, ніж це заплановано у ході еволюції. Саме в цьому, з точки зору законів біології, криється причина глобального зростання гінекологічної захворюваності в цілому і збільшення поширеності міоми матки зокрема, які відзначають у всьому розвиненому світі з другої половини ХХ ст.

Патогенез міоми матки у світлі недореалізованої репродуктивної функції

Основу патогенезу складають ті самі процеси адаптивної трансформації міоцитів, які відбуваються під час вагітності [7, 8]. Міометрій є своєрідною комплексною морфоструктурою з декількома компонентами:

- силовий міометрій – основа скорочувальної системи матки – представлений досить складною тривимірною системою функціональних скорочувальних модулів;
- власна судинна система силового міометрія;
- нервова система силового міометрія – іннервує судини та окремі міоцити в пучках;
- сполучнотканинна строма міометрія.

Ці структурні елементи гормонозалежні, і їхній морфологічний та функціональний стан у кожний конкретний проміжок часу залежить від концентрації в єдиному гуморальному просторі матки основних статевих стероїдів – естрадіолу та прогестерону [9], причому відразу в чотирьох аспектах гормональної регуляції, а саме:

- 1) абсолютній кількості цих гормонів;
- 2) щільності гормональних рецепторів;
- 3) співвідношенні концентрацій статевих стероїдів;
- 4) часі експозиції гормонів.

У матці статевозрілої жінки у складі силового міометрія одночасно функціонують дві популяції гладком'язових клітин, які після завершення процесу клітинного диференціювання перетворюються в міоцити скорочувального фенотипу. Одна популяція становить власне «фундамент» функціональних скорочувальних модулів усього міометрія, а ось інша – основу м'язової оболонки судин. Важливим є те, що ці клітини мають спільне походження – з мезодерми, тому вони дуже подібні за ультраструктурою і фенотипом, однак після диференціації мають полярні морфогенетичні властивості, відмінні програми клітинного життя і управляються різними «біологічними годинниками».

У міру розвитку вагітності гладком'язові клітини першої популяції повністю припиняють клітинний поділ, у зв'язку з чим все їхнє подальше перетворення до завершення пологів є клітинною гіпертрофією, що приводить до збільшення розмірів і обсягу міоцитів, тобто до зростання функціональної маси силового міометрія. Подібним чином матка нарощує м'язовий об'єм для майбутнього вигнання плода.

Міоцити другої популяції під час вагітності зберігають здатність до клітинного поділу, що чітко виявлено за допомогою ультраструктурних досліджень, особливо у першій половині гестації, який є необхідним у значній кількості для роботи судинного русла, що формується.

Отже, під час гестації наростання функціональної маси силового міометрія відбувається виключно за рахунок гіпертрофії його гладком'язових елементів. Одночасно з цим активується ангиогенез у всіх судинних контурах матки, включаючи судинну систему власне силового міометрія. Однак не-

обхідно зазначити, що ця підготовка відбувається до вагітності, а саме – ще до запліднення, з початком чергового менструального циклу у фолікулінову фазу, коли відбувається побудова клітинного ансамблю з гладком'язових клітин, в якому міоцити об'єднуються один з одним, утворюючи численні зв'язки; між собою з'єднуються також і міофіламенти, як у кожній окремій клітині, так і в сусідніх міоцитах. Саме посиленням зв'язків скорочувального апарату міоцита проявляється дія естрадіолу на міометрій і гладком'язові клітини маткових труб. До моменту овуляції і ймовірного запліднення активність м'язової оболонки маткових труб і матки потрібна для «локаційної» точності місця імплантації зиготи.

У лютеїнову фазу повноцінного овуляторного циклу, навпаки, міоцити у пучку роз'єднуються і перестають контактувати один з одним; в них виявляються чіткі ознаки зменшення функціональної активності: знижується електронна щільність у зоні міофібрил і матриксу мітохондрій, скорочення розмірів ядра, зникнення складчастості ядерної оболонки. Міоцити готуються наростити масу. Зміна морфологічного стану міоцитів силового міометрія у зазначений період циклу можна розглядати як ознаку їхньої готовності перейти у фазу «гіпертрофії спокою», що є унікальним процесом на тлі зниження базального тонуусу і пригнічення скорочувальної готовності міоцитів.

Надзвичайно важливим є те, що такі самі морфогенетичні процеси, які притаманні і близькі за всіма основними характеристиками (ультраструктурними і функціональними) вагітності, відбуваються у силово-міометрії матки і при утворенні міоми. Морфологічний стан всіх тканинних структур матки, включаючи ендометрій і міометрій, зумовлений коливаннями рівня гормонів в єдиному гуморальному просторі.

В умовах циклу, що не завершився вагітністю, в матці майже завжди одночасно запускаються два процеси: «гіпертрофія спокою» клітин силового міометрія і ангіогенез. Якщо в нормі під час гестації тканини гіпертрофуються і розтягуються, то за відсутності вагітності проліферативні міогенні елементи судинної популяції не використовуються для ангіогенезу, що і створює основу для формування міоми. Ці так звані зайві міоцити утворюють скупчення у периваскулярних зонах, клітини яких активно контактують одна з одною і не пов'язані з власне судинною стінкою. Так починає формуватися майбутній міоматозний вузол, який у звичайних умовах має мікроскопічні розміри і швидко піддається інволюції.

Численні автори припускають, що часті менструальні цикли протягом усього репродуктивного періоду сучасних жінок і розвиток міоми матки є причинно пов'язаними [10].

Зв'язок між паритетом і ризиком розвитку міоми матки вичерпно доведений за більш ніж 20 років клінічних і епідеміологічних досліджень [11, 12]: чим менше у жінки було вагітностей і пологів, тим вище ризик виникнення міоми. Сьогодні загальновідомо, що гормональна регуляція менструального циклу для вагітності і міоми є спільною. Для успішної інволюції є необхідним вплив статевих стероїдів, головним чином – прогестерону, причому як відносно посилення його впливу (що завжди вирізняло другу фазу менструального циклу), так і абсолютне підвищення його концентрації у крові. Присутність прогестерону у матковому кровотоці, навіть за умови стримувальної перевищеної концентрації естрадіолу в основному кровотоці, зумовлює активацію трьох наступних морфогенетичних процесів:

1. М'язові елементи судинної стінки піддаються гіпертрофії.
2. Незрілі судинні міоцити перетворюються в міоцити скорочувального типу (диференціювання судинних міоцитів у звичайні силові).
3. У проміжній тканині проліферату запускається синтез колагену, що у міру дозрівання міоцитів зумовлює утворення їхніх скупчень і пучків, проте ці пучки є атіповими, тому вони відриваються силовою міометрією, формуючи чіткий кордон між тканиною міоми і тканиною міометрія.

Саме ці механізми призводять до гіперплазії міогенних елементів судинної популяції, у результаті чого анахронно утворюється пласт гладком'язових клітин, який на певному етапі, досягнувши критичної маси, трансформується у доброякісне гормонозалежне гладком'язове новоутворення матки, первинно локалізоване у структурах силового міометрія.

Що ж стосується впливу естрогенів, то дані літератури про їхню роль у розвитку міоми матки донедавна були досить суперечливими. Численні клініко-лабораторні дослідження свідчили про те, що саме статеві стероїди слугують основним стимулятором новоутворення [13], і головну роль у патогенезі міоми матки раніше відводили естрадіолу. Пацієнткам призначили препарати прогестерону з метою нівелювання впливу естрогену, а в результаті це призводило до зупинення маткової кровотечі і подальше збільшення міоми. На сьогодні ця наукова позиція переглянута. І вже доведено, що естрогени є лише пусковим механізмом для розвитку міоми і сприятливим фоном для прояву прогестеронової активності [14]. Вплив естрогенів на ріст міоми є опосередкованим щодо первинної активації надлишкових рецепторів до прогестерону, а активація α -рецепторів естрогенів – вторинною. У кінцевому результаті саме прогестерон впливає на ріст міоми через набір ключових генів, що регулюють як апоптоз, так і проліферацію [15].

Принципово важливим є той факт, що «поведінка» міоми залежить не тільки від кількості рецепторів, а в першу чергу – від їхньої чутливості саме в міоматозних вузлах. При цьому кількість прогестеронових рецепторів у тканині власне міоми досягає 90%, що набагато вище, ніж в незміненій міометрії [16]. Проте необхідно пам'ятати, що статеві стероїди (не тільки прогестерон, а й естрогени) регулюють експресію різних факторів росту міоми.

Отже, новий важливий аспект патогенезу надає новий інструмент для лікування, і він полягає у тому, що міома дійсно залежить від надмірної дії прогестерону. Це відмінно від поширеного раніше твердження про те, що прогестерон пригнічує ріст міоми, а доказова база дозволяє зробити висновок, що блокада впливу прогестерону може бути потужним терапевтичним потенціалом у програмах лікування міоми матки. У цьому напрямку відбувається пошук фармакотерапевтичних рішень проблеми міоми матки. Так, привертає увагу науковий факт, що міфепристон має спорідненість із прогестероновими рецепторами у 6–10 разів вище, ніж натуральний прогестерон, що дозволяє надійно блокувати рецептори, зменшуючи розмір міоми [16].

У методиці усунення міоми криється одна із основних проблем сучасної гінекології: висока частота невинуватих гістеректомій з її негативними численними наслідками (наприклад рецидиви після органозберігальних методів лікування міом), на жаль, в усьому світі залишається однією з найбільш гострих контраверсій. Майбутнє належить інноваційним методикам, що не тільки не погіршують якості життя пацієнток, а й зменшують ймовірність такого ускладнення, як залізодефіцитна анемія.

Ефективні методики, які дозволяють зменшити розмір вузла і не допустити ускладнень – показань до хірургічного втручання, є консервативним медикаментозним лікуванням. Доведення провідної ролі прогестерону і його рецепторів у розвитку міоми дозволило застосовувати іншу групу препаратів – засобів антипрогестинного ряду, або селективних модуляторів прогестеронових рецепторів, першим з яких став міфепристон.

Міфепристон у консервативному лікуванні міом

Міфепристон – це селективний модулятор прогестеронових рецепторів, конкурентний інгібітор прогестерону; антагоніст андрогенів і глюкокортикоїдів.

Уперше міфепристон для лікування міоми матки був запропонований у 1993 році.

Подальші дослідження препарату були спрямовані на оцінювання ефективності застосування різних доз – від 2,5 до 50 мг на добу протягом 3–6 міс. На сьогодні міфепристон

офіційно рекомендований для лікування міоми матки Всесвітньою організацією охорони здоров'я у дозі 50 мг на підставі міжнародних досліджень, у тому числі Кокранівського огляду (2012) результатів дослідження 112 жінок [17].

Клінічні ефекти застосування міфепрестону у лікування міоми матки [18]:

- регресія міоматозних вузлів у середньому в 2 рази;
- зменшення дрібних і середніх міоматозних вузлів на 50–60%;
- зниження у 4 рази ризику рецидивів міоми матки після органозберігальних операцій;
- зменшення інтенсивності кровотеч та сприяння досягненню аменореї (близько 92% пацієнток), що значно покращує якість життя жінки;
- скорочення проявів диспареунії та тазового болю у середньому у 75% пацієнток уже через 2 міс після лікування.

На відміну від препаратів центральної дії (агоністів ГнРГ), міфепрестон не зумовлює стану гіпоестрогенії: рівень естрадіолу залишається у межах значень, відповідних ранній або середній фолікулярній фазі менструального циклу.

Иновационные подходы к лечению миомы матки Н.Я. Жилка

В статье освещены актуальные проблемы лечения миомы матки. Инновация в лечении миомы матки мифепрестоном является ответом на изменения научных утверждений относительно биологического назначения репродуктивной функции женщины в современных условиях и ее недореализации, что является патогенетическим фактором развития миомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, миома матки, лечение, мифепрестон.

Слід зазначити, що гіперплазія ендометрія включена до переліку протипоказань для застосування міфепрестону, проте сам по собі він подібних змін не спричинює. На тлі лікування може розвиватися залозиста дилатація ендометрія, яка самостійно зникає вже через місяць після відміни препарату. У 13% пацієнток подібні зміни спостерігаються довше 6 міс після закінчення терапії [19]. У публікації 2012 р. [20] представлено докази ще однієї важливої властивості міфепрестону: при поєднанні міоми матки з фіброзно-кістозною мастопатією у пацієнток протягом 6 міс лікування не виявлено негативного впливу на стан грудних залоз.

ВИСНОВКИ

Отже, міома матки вважається однією із найбільш дискусійних проблем у сучасній гінекології. Усе частіше це доброякісне новоутворення виникає у пацієнток, що не реалізували свій репродуктивний потенціал. Якість життя цих жінок у зв'язку з міомою матки значно погіршується, ризик ускладнень високий, що спонукає до пошуку нових оптимальних рішень у лікуванні цього захворювання. Лікування міфепрестоном є однією із сучасних альтернатив тренду органозберігального методу лікування міоми матки.

Innovative approaches to the treatment of uterine leiomyoma N.Ya. Zhylika

Innovation in the treatment of uterine fibroids mifepristone is a response to changes in scientific statements about the biological purpose of the reproductive function of women in modern terms, as it nedorealizatsiyi, causing pathogenic occurrence of uterine fibroids.

Key words: uterine leiomyoma, uterine fibroids, treatment, mifepristone.

Сведения об авторах

Жилка Надежда Яковлевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 790-85-85. E-mail: zhylika.nadya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fleagle J.G., Assefa Z., Brown F.H., Shea J.J. Paleoanthropology of the Kibish Formation, southern Ethiopia: Introduction // *J. Hum. Evol.* – 2008. – Vol. 55. – P. 360–365.
2. Goodman M.J., Estioko-Griffin A., Griffin P.B., Grove J.S. Menarche, pregnancy, birth spacing and menopause among the Agta women foragers of Sagayan province, Luzon, the Philippines // *Ann. Hum. Biol.* – 1985. – Vol. 12 (2). – P. 169–177.
3. Flatt T., Heyland A. Mechanisms of life history evolution: the genetics and physiology of life history traits and trade-offs // Oxford University Press, 2014. – 504 p.
4. Strassmann B.I. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population // *Curr. Anthropol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 123–129.
5. Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
6. McDougall I., Brown F.H., Fleagle J.G. Stratigraphic placement and age of modern humans from Kibish, Ethiopia // *Nature.* – 2005. – Vol. 433. – P. 733–736.
7. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. – М., 2013. – 320 с.
8. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Миль К.В. Фундаментальные механические свойства миометрия человека. СПб.: ЭЛБП-СИБ, 2013. – 144 с.
9. Политова А.К., Пучков К.В., Козлачкова О.Н. Роль локального гормонального гомеостаза в развитии доброкачественных гиперпластических процессов матки // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / под ред. Л.В. Адамян. – М., 2007. – С. 196–197.
10. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Оптимизация лечения больных миомой матки // Вопросы гинекологии. – 2005. – Т. 4. – С. 5–6.
11. Hillard P.A. Menstrual suppression: current perspectives // *Int. J. Womens Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 631–637.
12. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? // *Epidemiology.* – 2003. – Vol. 14 (2). – P. 247–250.
13. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. – М.: Издательский дом Видар-М., 2010. – 244 с.
14. Mauro A., Martelli A., Berardinelli P. et al. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e95910.
15. Петракова С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 30–31.
16. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е., Абышова В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 115–119.
17. Tristan M., Orozco L.J., Steed A. et al. Mifepristone for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Issue 8. CD007687.
18. Карева Е.Н. Мифепрестон и миома матки // Фарматека. – 2010. – № 14. – С. 18–30.
19. Eisinger S.H., Bonfiglio T., Fiscella K. et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2005. – Vol. 12. – № 3. – P. 227–233.
20. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Чилова А.Л., Федотовских И.В. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитация // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 44–48.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016

ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

Лагідне лікування лейоміоми матки



- препарат вибору для лікування лейоміоми матки
- безпечне та надійне лікування



ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТС G03X B01. Виробник: ЗАТ "Обнінська хіміко-фармацевтична компанія", Російська Федерація. Побічні реакції: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

