

MR-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND SURGERY IN CONSERVING THERAPY OF ADENOMYOSIS
Ishchenko A.I., Sinitsyn V.E., Zhumanova E.N., Lazutkina V.U., Gorbenko O.Yu.,
Ishchenko A.A., Chunaeva E.A., Savel'eva Ya.S.

Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow, 125367, Russian Federation

Adenomyosis in recent decades become increasingly common disease, affecting mostly patients of reproductive age, which in turn makes gynecologists around the world find new treatment of this disease.

Key words: adenomyosis; ablation; MRI; conserving therapy; diagnosis of adenomyosis; the treatment of adenomyosis.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (4): 51—52. (in Russ.)

Received 28.01.14

Аденомиоз — многогранное сложное заболевание, заставляющее ведущих специалистов искать актуальные для современного мира подходы к диагностике и лечению. Несмотря на достижения последних лет в лечении аденомиоза, он по-прежнему занимает 3-е место в гинекологической заболеваемости. Среди известных форм аденомиоза стоит выделить диффузную, как представляющую наибольшие трудности в диагностике и лечении. Все попытки создать «золотой стандарт» органосохраняющего лечения пока не увенчались успехом.

Целью данного исследования было определение эффективности применения ФУЗ-абляции под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) в органосохраняющем лечении аденомиоза.

В рамках данного исследования было обследовано и пролечено 15 женщин. Критериями отбора стали донопаузальный возраст (25—45 лет), симптоматическое проявление аденомиоза, подтвержденный диагноз при МРТ, ультразвуковом исследовании и осмотре, техническая возможность следовать протоколу выполнения процедуры.

Процедуру ФУЗ-абляции выполняли на установке ExAblate-2000 («InSightec», Израиль), объединенной в единую систему с магнитно-резонансным томографом 1,5 Тесла («GeneralElectric», США). Контроль после проведения ФУЗ-абляции осуществляли через 3 мес. Всем пациенткам проведено анкетирование в те же сроки. МРТ с контрастированием и УЗИ с доплеровским картированием проводили всем пациенткам до и после ФУЗ, а также через 3 мес.

Эффективность проведенной терапии оценивали по нескольким критериям. Более чем в 80% случаев пациентки через 3 мес отмечали улучшение качества жизни. Регресс болевого синдрома наблюдался в 78% случаев, уменьшение менометроррагии — в 63%. Рецидив данных симптомов аденомиоза в группе пролеченных пациенток не отмечался, однако это требует дальнейшего наблюдения и подтверждения в отдаленном периоде.

В процессе лечения оценивали также изменения линейных размеров и объема матки по данным МРТ и УЗИ. При ЦДК и ИД исследовали изменения показателей кровотока в матке. У 73% пациенток через 3 мес после ФУЗ-абляции отмечалось выраженное уменьшение объема матки — на 33%. При проведении МРТ с в/в контрастированием у 62% женщин через 3 мес отмечалось наличие неперфузированной зоны, составляющей в среднем 26% от зоны инвазии.

При оценке пролеченных зон миометрия сразу после процедуры отмечалось выраженное снижение активности васкуляризации пораженных зон. Данные изменения достигали максимума через 3 мес, число цветовых сигналов уменьшилось в среднем на 34%.

Таким образом, у пациенток с подтвержденным диагнозом аденомиоза, имеющих репродуктивные планы, одним из методов выбора при органосохраняющем лечении аденомиоза становится ФУЗ-абляция под контролем МРТ. Представленный метод неинвазивный и не требует длительной госпитализации, что является безусловным его преимуществом.

Поступила 28.01.14

© ТИХОМИРОВ А.Л., ЗАЙРАТЬЯНЦ О.В., 2015
УДК 618.14-006.363-085

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕНДЕНЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ

Тихомиров А.Л., Зайратьянц О.В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (4): 52—54.

ULIPRISTAL ACETATE THERAPY FOR UTERINE MYOMA: A CLINICAL MORPHOLOGICAL TREND

Tikhomirov A.L., Zairatyants O.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russian Federation

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (4): 52—54. (in Russ.)

Received 09.02.14

В последние 15 лет доказанная роль прогестерона в стимулировании роста лейомиомы матки вызвала интерес к изучению возможности лечения этого заболевания с использованием селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП). В частности, нами установлено, что миома матки, как правило, развивается при овуляторном менструальном цикле. Это доказано в целом ряде исследований функциональных тестов гормональной активности яичников, половых гормонов в крови и гистологическими данными при резекциях или удалениях яичников во время операций по поводу миомы матки, свидетельствующих о регистрации в них желтых тел и множественных белых тел. На клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы. Ранее проведенные нами иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что до 90% клеток пролиферирующих миом матки содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) — главных митогенов миомы, и антиапоптотического протоонкогена *BCL-2*, тем самым прогестерон способствует росту миомы.

Известно, что семейство модуляторов рецепторов прогестерона (РП) включает чистые агонисты, например сам прогестерон или прогестины и, с другой стороны биологического спектра, — чистые антагонисты рецепторов прогестерона. СМРП обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими—антагонистическими свойствами и занимают в спектре промежуточное положение. Действия прогестерона, а также антагонистов РП и СМРП в тканях-мишенях опосредованы в основном РП, которые принадлежат к семейству ядерных лигандактивируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. РП существует в виде двух отдельных изоформ (А и В), экспрессируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции, но обеспечивающими ее любой из изоформ. Структурная конфигурация PRA и PRB различается только тем, что PRB содержат N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, который отсутствует в PRA. Как следствие, PRB содержат 3 домена, активирующих транскрипцию (AF-1, AF-2 и AF-3), в то время как PRA содержат всего 2 домена (AF-1 и AF-2). Две изоформы РП оказывают аналогичное действие относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом PRB — значительно более сильный активатор транскрипции, чем PRA. При определенных условиях PRA неактивен в качестве фактора транскрипции, но может действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая PRB, рецепторы эстрогенов, андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов. PRA может действовать как данный репрессор в ответ на связывание с агони-

стами или антагонистами прогестерона. Изоформы РП могут играть различные роли в зависимости от ткани.

Новый селективный модулятор прогестероновых рецепторов улипристала ацетат действует на РП в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии и подавляет овуляцию без значимого эффекта на уровень эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность.

В западных странах *in vitro* уже доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибринолитическое действие улипристала ацетата на миоматозные узлы. Также *in vitro* продемонстрирована способность улипристала ацетата снижать в миоме матки экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, адреномедуллина и их рецепторов, повышать деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем увеличения матриксных металлопротеиназ и уменьшения их тканевых ингибиторов и коллагена. Однако исследования *in vitro* исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна (под воздействием улипристала ацетата клетки миомы матки отмирают в большем количестве, но, может быть, и образуются они в большем количестве?).

Проведено клинко-морфологическое исследование с учетом основных показателей роста миомы матки. Отобрана группа пациенток с миомой матки, клинически примерно однородная по возрасту (37—42 года), размерам миомы матки (соответственно 16 нед беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Это всего 7 первых наблюдений 3-месячного предоперационного лечения препаратом улипристала ацетат по 5 мг/сут, но морфологические исследования узлов миомы матки, подвергнутых миомэктомии, включали значительный комплекс.

Для гистологического исследования применяли окраску гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Для иммуногистохимического исследования использованы моноклональные антитела к рецепторам эстрогенов; РП; негистоновому ядерному белку, позволяющему выделить пролиферирующие клетки, находящиеся во всех фазах (G1, S, G2 и M) клеточного цикла, кроме фазы G0, — Ki-67; фосфогистону — гистоновому ядерному белку, выявляющемуся в клетках, находящихся в фазе митоза (M); Вах, относящемуся к семейству белков индукторов апоптоза; Bcl-2, относящемуся к семейству белков ингибиторов апоптоза; расщепленной каспазе-3 (Cleaved caspase-3) — ферменту из группы каспаз, выявление его активированного фрагмента служит маркером того, что клетка находится в фазе апоптоза; сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF).

Клинические показатели после 3 мес лечения улипристала ацетатом по 5 мг/сут у всех 7 пациенток прак-

тически с одинаковыми исходными показателями менялись также почти одинаково: размеры миомы матки сократились соответственно до 2—3 нед беременности, размеры доминантного узла уменьшились на 2—3 см в диаметре, в первом же цикле развилась аменорея (прекратились жалобы на обильные менструации). При этом не зафиксировано никаких нежелательных явлений, отмечено удобство в использовании препарата.

Морфологический анализ удаленных доминантных узлов в однородной клинической группе больных с миомой матки выявил схожесть основных изменений в них под воздействием ежедневного 3-месячного использования 5 мг улипристала ацетата. Патогистологическое исследование зафиксировало в удаленных миомах участки строения как клеточной лейомиомы, так и фибромиомы; крупные очаги дистрофических изменений лейомиоцитов; малоактивные периваскулярные зоны роста; склероз псевдокапсулы; единичные фигуры митозов и апоптоз.

Зарубежными авторами патогистологически также зафиксирована активизация апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) миоматозных узлов при предоперационной терапии улипристала ацетатом. Оценивали иммуногистохимически уровень экспрессии убедительных маркеров апоптоза: фермента расщепленной каспазы-3, Вах и, в противовес, экспрессии маркера ингибитора апоптоза Bcl-2 в ГМК удаленных узлов миомы матки. Вывод очевиден: под действием улипристала ацетата апоптоз ГМК миомы матки нарастает. Возникает вопрос: достаточно ли этого для объяснения уменьшения размеров миомы матки без оценки ее митотической активности и уровня пролиферации? Может быть, клетки узлов миомы и отмирают интенсивнее, но параллельно их количество продолжает увеличиваться. С этой целью была оценена экспрессия ядерного гистонового белка — фосфогистона (маркера митозов) и ядерного негистонового белка Ki-67 (маркера пролиферации), которые регистрировались лишь в единичных ГМК, удаленных после лечения улипристала ацетатом миом матки. Оказалось, что в результате лечения миомы матки улипристала ацетатом возникает эффект синергизма, что увеличивает эффективность воздействия улипристала ацетата на миому матки, т.е. количество клеток миомы не только не увеличивается, но и уменьшается. При этом впервые проведенные нами не *in vitro* исследования воздействия улипристала ацетата на ангиогенез в лейомиоме матки свидетельствуют о его лишь умеренной выраженности. Окружающий миометрий под действием улипристала ацетата не изменяется.

Таким образом, уже на этом этапе можно сделать заключение о том, что улипристала ацетат оказывает прямое действие на миоматозные узлы за счет того, что:

- подавляет пролиферацию;
- подавляет митотическую активность, антиапоптотические механизмы;
- индуцирует апоптоз;
- вызывает склероз и гиалиноз;
- снижает экспрессию VEGF.

Безусловно, миома матки гормонозависима. Однако неясно, снижает ли улипристала ацетат количество свободных рецепторов к половым стероидам? Как показало проведенное нами клинко-морфологическое исследование, — нет. Уровень свободных рецепторов к эстрогенам и прогестерону после 3-месячного применения улипристала ацетата в миомах матки не изменяется (рецепторы не заблокированы, а клинко-морфологический регрессионный эффект на миому есть, значит изменилась белковая структура рецепторов). Этими данными мы подтверждаем механизм регрессионного воздействия улипристала ацетата на миому матки как селективного тканеспецифического «неэффективного» конформатора рецепторных белков, подавляющего транскрипцию прогестерона в клетках миомы матки.

Таким образом, улипристала ацетат является избирательным модулятором рецепторов прогестерона, ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в узлах миомы матки. Препарат также модулирует экспрессию факторов роста сосудистого эндотелия и гормональных рецепторов, модулирует распад экстрацеллюлярного матрикса в миоматозных узлах, а следовательно, миома матки может являться его терапевтической мишенью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л. *Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения*: монография, М., 2013.
2. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P. et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11: 293—307.
3. Williams A.R.W., Critchley H.O.D., Osei J. et al. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1696—704.
4. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D. et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 423—38.
5. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008; 21: 591—8.
6. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *TV Engl. J. Med.* 2012; 366: 421—32.
7. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *TV Engl. J. Med.* 2012; 366: 409—20.
8. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008; 21: 591—8.
9. Home F.M., Bliethe D.L. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13: 567—80.

Поступила 09.02.14