

Расширение возможностей органосохраняющего лечения миомы матки с использованием улипристала ацетата

А.Л.Тихомиров[✉]

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

На выбор лечения лейомиомы матки оказывают влияние разные факторы: интенсивность симптомов, характеристики миомы, возраст и необходимость сохранения матки (и фертильности). Благодаря использованию улипристала ацетата возможно изменить хирургическую направленность лечения миомы матки.

Ключевые слова: органосохраняющее лечение миомы матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристала ацетат.

[✉] pacificoff@mail.ru

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Расширение возможностей органосохраняющего лечения миомы матки с использованием улипристала ацетата. Гинекология. 2016; 18 (1): 56–60.

Empowering organ-preserving treatment of uterine fibroids using ulipristal acetate

A.L.Tikhomirov[✉]

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The choice of treatment of uterine leiomyoma affects different factors: the intensity of the symptoms of fibroids characteristics, age and the need for preservation of the uterus (and fertility). The use of ulipristal acetate may change the orientation of the surgical treatment of uterine fibroids.

Key words: sparing treatment of uterine fibroids, selective modulators of progesterone receptors, ulipristal acetate.

[✉] pacificoff@mail.ru

For citation: Tikhomirov A.L. Empowering organ-preserving treatment of uterine fibroids using ulipristal acetate. Gynecology. 2016; 18 (1): 56–60.

Проблема миомы матки (ММ) до настоящего времени является актуальной как вследствие высокой частоты заболеваемости – до 25% женщин [1, 2], хирургического радикализма [3, 4], так и из-за того, что этиология и патогенез лейомиомы матки остаются не до конца ясными [5, 6]. В зависимости от расположения ММ симптомы различаются по частоте возникновения и интенсивности и включают такие проявления, как тазовые боли и давление, болезненная менструация, анемия, вызванная сильным кровотечением, снижение качества жизни и бесплодие [3].

В начале 1980-х годов стандартным лечением, которое предлагалось женщинам с подслизистыми ММ, была гистерэктомия. С тех пор появились иные хирургические и нехирургические методы лечения, такие как миомэктомия посредством лапаротомии, лапароскопии, гистероскопии, эмболизация маточных артерий, а также другие хирургические процедуры под ультразвуковым или радиографическим контролем. Безусловно, удалять матку в некоторых случаях необходимо (например, если у больной помимо ММ есть сопутствующие злокачественные или предраковые заболевания половых органов). Однако в последние годы органосохраняющее лечение ММ становится одним из приоритетных направлений.

Подходы

Можно выделить три основных подхода к органосохраняющему лечению ММ: консервативно-пластический, аппаратно-регрессионный, медикаментозно-регрессионный.

Консервативно-пластический метод

Основной целью этого метода лечения является восстановление репродуктивной функции женщины. За десятилетия его использования зафиксированы наблюдения успешного проведения данной операции и последующего деторождения при наличии нескольких десятков миоматозных узлов в одной матке, при гигантских ММ.

Аппаратно-регрессионный метод

При прекращении кровоснабжения миоматозных узлов любым методом (эмболизация маточных артерий, трансва-

гинальная окклюзия, лапароскопическое или лапаротомическое лигирование маточных артерий) в них происходят дегенеративные процессы, приводящие к необратимому уменьшению их размеров. На микроскопическом уровне миоматозные узлы подвергаются дегидратации, коагуляционному некрозу, гиалинозу и в дальнейшем кальцифицируются, четко отграничиваясь от окружающего миометрия. В настоящее время наиболее распространенным ишемизационным методом органосохраняющего лечения ММ является селективная эмболизация маточных артерий [5]. Фокусированное ультразвуковое воздействие под контролем магнитно-резонансной томографии используется реже в связи с множеством ограничений при подборе пациенток.

Медикаментозно-регрессионный метод

С помощью данного метода лечения ММ возможно добиваться сокращения размеров миоматозных узлов и матки, а также нивелировать симптомы заболевания. Индукторами временной регрессии являются две основные группы препаратов: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и модуляторы рецепторов прогестерона. Помимо гормональной абляции на фоне десенситизации гипофиза и прерывания оси гипоталамус–гипофиз–яичники–матка аГнРГ непосредственно связываются с цитоплазматической мембраной патологических клеток, взаимодействуя со своими специфическими рецепторами; угнетают продукты генов, ассоциированных с G1-фазой клеточного цикла, такие как циклин E и p33cdk2; угнетают пролиферацию за счет повышения внутриклеточной концентрации аннексина V – эндогенного ингибитора протеинкиназы C; снижают высвобождение промитогенных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1β и сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF приводят к ингибированию пролиферации и неоангиогенеза; вызывают апоптоз за счет повышения активизации Fas/FasL и Bax – обусловленного механизма апоптоза, ослабляют действие антиапоптотического белка – Bcl-2; угнетают локальную продукцию эстрогенов; приводят к увеличению экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) с сопутствующим уменьшением экспрессии их тканевых ингибиторов (ТИММП-1), что может обеспечивать благоприятную среду для деграда-

ции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ); приводят к снижению экспрессии трансформирующего фактора роста (ТФР) и его рецепторов, что сопровождается уменьшением в объеме миоматозных узлов. Кроме этого, на фоне терапии аГнРГ происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигналирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются неотъемлемыми звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста.

При сочетанных доброкачественных поражениях матки (ММ, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции под влиянием аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в эктопическом и эутопическом эндометрии, что позволяет использовать аГнРГ при сочетании ММ с аденомиозом, типичной гиперплазией эндометрия и тем самым сократить количество радикальных хирургических вмешательств [6]. Однако терапия ММ аГнРГ, несмотря на хорошо изученную с 1995 г. эффективность в перименопаузе или при сочетании с эндометриозом или гиперплазией эндометрия, не рекомендована для долгосрочного применения (более 6 мес) у молодых пациенток из-за профиля нежелательных явлений и рисков, связанных со снижением уровней половых гормонов [7, 8], и нередко требует комбинированных схем лечения (add back).

Модуляторы рецепторов прогестерона

Интерес к изучению возможности лечения ММ с использованием модуляторов рецепторов прогестерона (РП) был вызван тем, что натуральный прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост ММ: клетки миомы экспрессируют функциональные РП; уровень несвязанных РП в миомах выше, чем в миометрии; связывание с РП в 3 раза выше в миомах, чем в миометрии; клетки миомы митогенно и пролиферативно чувствительны к действию прогестерона [9, 10]. Более 10 лет назад наши иммуногистохимические исследования показали, что до 90% клеток пролиферирующих лейомиом матки содержит активные РП.

Известно, что семейство модуляторов РП включает чистые агонисты, например сам прогестерон, и с другой стороны биологического спектра – чистые антагонисты РП, к которым относится мифепристон [22–26, 28, 32, 34–37]. Селективные модуляторы РП (СМРП) обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими-антагонистическими свойствами и занимают в спектре промежуточное положение. Действия прогестерона, а также антагонисты 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 любую из изоформ. Структурная конфигурация PRA и PRB различается только тем, что PRB содержит N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, который отсутствует в PRA. Как следствие, PRB содержат три домена, активирующих транскрипцию (AF-1 AF-2 и AF-3), в то время как PRA содержат всего два домена (AF-1 и AF-2). Две изоформы РП обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют разные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом PRB является значительно более сильным активатором транскрипции, чем PRA. При определенных условиях PRA является неактивным 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 агонистами или антагонистами прогестерона. Изоформы РП могут играть разные роли в зависимости от ткани [9, 10, 15].

Новый СМРП Эсмия (улипристала ацетат) действует на РП в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии и подавляет овуляцию без значимого эффекта на уровень

эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность. К 2013 г. в западных странах in vitro уже было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие улипристала ацетата на миоматозные узлы [11, 12, 16, 18, 20]. Также in vitro была продемонстрирована способность улипристала ацетата снижать в ММ экспрессию VEGF, аденомедулина и их рецепторов, повышать деградацию ЭЦМ путем увеличения MMP и уменьшения TIMMP и коллагена [17, 21]. 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 информативны. Именно поэтому на первом этапе изучения улипристала ацетата целью нашего исследования стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста ММ.

В 2013 г. была отобрана группа пациенток с ММ, клинически примерно однородная по возрасту (37–42 года), размерам ММ (соответствующим 16 нед беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Трехмесячный предоперационный курс лечения улипристала ацетатом приводил к быстрому прекращению менометроррагий и уменьшению объема ММ без риска развития гиперплазии эндометрия. Такие же клинические результаты были отмечены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях за рубежом. В проведенном в 2013 г. в нашем университете исследовании были зарегистрированы индукция апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток ММ. Однако уменьшение только объема паренхимы ММ не позволяет объяснить значительное, в несколько раз, сокращение размеров, так как в «простых» ММ более 1/3 их объема представлено стромой – ЭЦМ [5]. Кроме этого, в росте ММ большую роль играют процессы ангиогенеза.

Проведенное в 2014 г. межфакультетное (МГМСУ им. А.И.Евдокимова) клинико-морфологическое исследование показало, что, как и предполагалось по результатам работ с использованием культур тканей, улипристала ацетат и в клинических условиях вызывает уменьшение объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и благодаря подавлению ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, EGF, FGF-2, ТФР-β1) в сочетании с повышением продукции MMP (MMP-2, -10, -12) и снижением TIMMP-1, -2, -3. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема ЭЦМ ММ. *Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и ЭЦМ ММ объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием улипристала ацетата [6].*

Последние европейские исследования механизма регрессирующего воздействия улипристала ацетата на ММ объясняют еще более тонкие механизмы [13–15, 27]. Безусловно, ММ гормонально зависима, а прогестерон играет критическую роль в развитии и росте ММ. Но стероидозависимый рост ММ локально опосредуется цитокинами и факторами роста. В ЭЦМ ММ, в основном обеспечивающем ее рост, повышена экспрессия активина А – фактора роста из семейства ТФР соединительной ткани (ТФР-β), активирующего синтез фибронектина (одной из самых значимых составляющих ЭЦМ ММ) и VEGF-A. В культуре гладкомышечных клеток ММ in vitro показана способность улипристала ацетата блокировать активин А, его рецепторы и VEGF-A при отсутствии подобного воздействия на неизменный миометрий. То есть дополнительной изученной важной мишенью в сокращении объема ММ при использовании улипристала ацетата может быть активин А.

Улипристала ацетат не только оказывает прямое действие на миоматозные узлы: подавляет пролиферацию, гипертрофию, митотическую активность, антиапоптотические механизмы, индуцирует апоптоз, снижает экспрессию

VEGF, вызывает склероз и гиалиноз, обеспечивает антифибротический эффект, – но и действует на гипоталамо-гипофизарном уровне: супрессирует гонадотропную функцию и фолликулогенез, сохраняя концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы (60–150 пг/мл), но вызывая аменорею [11–14, 28–30].

Улипристала ацетат вызывает аменорею в первые 7–10 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 нед [39]. Аменорея объясняется прямым действием на эндометрий, выраженным спазмом спиральных артерий [27] и частично связана с отсутствием овуляции [28]. Тем не менее точный механизм действия, в процессе которого ежедневный прием СМРП препятствует овуляции и приводит к аменорее, еще не до конца выяснен [29].

Последующее наблюдение подгруппы женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству после 3-месячного исследования, показало, что улипристала ацетат оказывает сохраняющийся эффект (до 6 мес) после окончания лечения. Исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы с одобрения Руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной ММ ≥ 3 см в диаметре, но не более 10 см, обильными менструальными кровотечениями и размером матки менее 16 нед беременности, которые имели показания к операции по поводу ММ [13]. 132 пациентки в возрасте 18–48 лет с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м² и регулярным менструальным циклом в 22–35 дней с уровнем фолликулостимулирующего гормона 20 МЕ/л и ниже подходили для участия в исследовании с использованием интермиттирующих 4 курсов 3-месячного лечения улипристала ацетатом. Период вне лечения между каждым курсом улипристала ацетата включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Конечные точки эффективно и безопасно оценивались после первого курса лечения, каждого последующего курса лечения и через 3 мес после завершения последнего курса лечения. *Результаты многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность повторных курсов терапии ММ улипристала ацетатом. Так, после первого 3-месячного курса терапии препаратом Эслия аменорея развивалась в среднем через 4 сут у 79% женщин, а объем ММ уменьшался на 45% (от 25 до 66%). После четырех 3-месячных курсов частота аменорей достигала 90%, а размеры ММ уменьшились на 72% объема, что позволило у части пациенток отказаться от хирургического вмешательства в связи со значительным и пролонгированным регрессом миоматозных узлов.* В эндометрии у большинства женщин под влиянием улипристала ацетата развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения, получившие название РАЕС (PRM-Associated Endometrial Changes – изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов РГ) и лежащие наряду с ановуляцией в основе аменорей [33, 38]. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4–5 нед, а уменьшение объема ММ может сохраняться в течение периода не менее 6 мес. Кроме этого, лечение улипристала ацетатом уменьшает боль, связанную с ММ, улучшает качество жизни; не было выявлено никаких проблем в отношении безопасности [13].

В последнем клиническом исследовании PEARL IV [14] вновь изучались эффективность и безопасность повторного 12-недельного курса улипристала ацетата в качестве интермиттирующей терапии симптоматической ММ. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании приняла участие 451 пациентка с симптоматической ММ и сильным кровотечением. Все пациентки прошли повторные 12-недельные курсы лечения. Исследование показало, что у 62% пациенток наблюдалась аменорея. Доля пациенток, у которых был достигнут контроль кровотечения, составила более 80%.

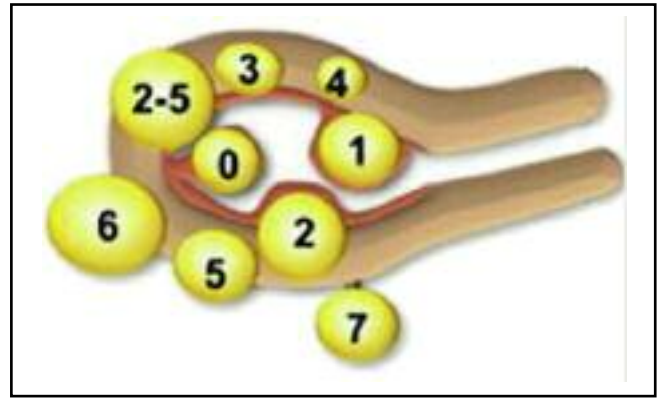
После второго курса лечения среднее уменьшение размеров миомы от исходного уровня составило 54% объема. От-

мечены также повышение качества жизни и устранение болевого синдрома.

Недавно появились данные о первых беременностях после лечения улипристала ацетатом. Планировала зачать по окончании лечения 21 пациентка, из них 15 (71%) это удалось. Общее количество беременностей равнялось 18, из которых в 12 наблюдениях родились 13 здоровых детей и в 6 случаях имел место самопроизвольный аборт на раннем сроке. Из этих 15 пациенток 2 не проводилось операций, при этом беременность не была запланированной [41].

Алгоритм лечения

Жакм Донне предложены алгоритмы лечения ММ в зависимости от локализации (классификация 2011 г. Международной федерации гинекологии и акушерства); см. рисунок.



I. Алгоритм лечения женщин моложе 40 лет с симптоматической ММ, деформацией полости матки и бесплодием.

При миоме типа 0 рекомендуется перерезание ножки ММ посредством гистероскопии, при этом не требуется никакого предоперационного лечения. При типе 1 (<3 см) возможны два варианта: либо гистероскопическая миомэктомия, либо лечение улипристала ацетатом в течение одного-двух 3-месячных курсов, за которыми следует гистероскопическая миомэктомия в случае неполного терапевтического эффекта. В большинстве наблюдений гистероскопическая миомэктомия для миом типа 1 проводится относительно легко. Если (как это часто наблюдается) миома относится к типу 1, однако ее размер превышает 3 см, либо если речь идет о миоме типа 2, улипристала ацетат может рекомендоваться в течение одного-двух 3-месячных курсов. Миомы типа 1 и 2 зачастую поддаются лечению в процессе такой предоперационной терапии и уменьшаются в размере. Кроме этого, благодаря их уменьшению возможно проведение операции методом гистероскопии, которая может быть назначена после первого менструального кровотечения, вызванного NETA (10 мг 10 сут), принимаемого непосредственно после курса лечения улипристала ацетатом [39]. Следует отметить, что в некоторых наблюдениях (если миомы уменьшаются в размере так выраженно, что уже не деформируют полость матки) хирургического вмешательства может не потребоваться. Если миом несколько (от 2 до 6) либо они относятся к разным классам (классы 2–5), как это часто бывает, лечение улипристала ацетатом может проводиться в виде двух 3-месячных курсов. После этих двух курсов возможны четыре результата:

1. Выраженная регрессия миомы (>50% в объеме). Полость матки больше не деформирована, и пациентка может попытаться забеременеть естественным образом либо воспользоваться методикой искусственного оплодотворения (при наличии показаний).
2. Регрессия миомы значительная (до 50% в объеме), однако исходное значение так высоко, что показание к хирургическому вмешательству сохраняется. В этом случае благодаря улипристала ацетату операция может проводиться методом лапароскопии, как только уро-

вень гемоглобина нормализуется, что позволяет избежать лапаротомии.

3. Регрессия миомы умеренная (>25% но <50%), однако полость матки остается деформированной. В этом случае следует обсудить с пациенткой два варианта: продолжение лекарственной терапии еще на два 3-месячных курса или проведение операции.
4. Регрессия миомы недостаточна – показание к хирургическому вмешательству исходя из размера и расположения миом, а также потребностей в лечении.

II. Алгоритм лечения женщин с симптоматическими миомами до наступления менопаузы, не планирующих беременность и желающих сохранить матку.

При обнаружении миом типа 0 или 1 может применяться приведенный алгоритм. При наличии миом типа 2, деформирующих полость матки, либо множественных крупных миом (тип 2–5) может быть предложена долгосрочная интермиттирующая терапия, поскольку исследование PEARL III продемонстрировало, что повторные курсы лечения улипристала ацетатом позволяют добиться значительной эффективности. Если после двух 3-месячных курсов лечения регрессия миомы (>50%) такова, что у пациентки отсутствуют симптомы, женщина может оставаться под наблюдением до их возвращения. Затем могут быть предложены последующие курсы лечения улипристала ацетатом. Пока имеется недостаточное количество данных для определения периода возобновления симптомов, однако по завершении лечения эффект сохраняется [12–14].

Предлагаемое лечение в определенных наблюдениях весьма эффективно. В самом деле, если у женщины 20 лет обнаружены множественные миомы и присутствует сильное кровотечение, она может пройти курс лечения улипристала ацетатом не только для восстановления уровня гемоглобина, но и чтобы избежать необходимость хирургического вмешательства. Известно, что миомы часто возникают вновь после миомэктомии (25% через 3 года), особенно у молодых пациенток. Благодаря лекарственной терапии становится возможным избежать повторных операций, из-за которых возникают тазовые спайки и последующее бесплодие, а также риск разрыва матки при последующей беременности.

При этом авторы не утверждают, что применение улипристала ацетата может устранить все показания к миомэктомии, однако хирургического вмешательства действительно можно избежать в наблюдениях очень хорошего терапевтического эффекта либо отложить до того времени, когда пациентка решит забеременеть. Если уменьшение размеров миомы недостаточное либо кровотечение продолжается, показано хирургическое вмешательство (миомэктомия).

В случае умеренной эффективности (уменьшение более 25%, но менее 50%) могут быть предложены еще два курса улипристала ацетата на основе результатов исследования PEARL III [13], свидетельствующих о повышении эффективности препарата при повторных курсах терапии. Другим возможным вариантом является прекращение лечения улипристала ацетатом до повторного возникновения симптомов.

В случае недостаточной эффективности для уменьшения размеров миомы, но хорошего контроля кровотечения целесообразно подождать возобновления

симптоматики. Имеется три варианта лечения: повторная терапия улипристала ацетатом, гистерэктомия или эмболизация маточных артерий. В случае продолжающегося сильного кровотечения (1% популяции пациенток, проходивших лечение), конечно, показано хирургическое вмешательство [13].

Следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения [41] улипристала ацетат имеет доказанную эффективность в терапии ММ [12–14, 39] в качестве предоперационной подготовки или лечения, позволяющего избежать операции. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих новых алгоритмов и оценки эффективности препарата для предотвращения (или по крайней мере задержки) повторного появления симптомов.

Долгосрочная интермиттирующая терапия позволяет добиться максимальной эффективности улипристала ацетата. Действительно, контроль кровотечения достигается быстрее после каждого курса, и период достижения аменореи становится короче. С каждым последующим курсом лечения у значительно большего числа пациенток наблюдалось уменьшение объема миомы более чем на 50%. Поскольку миома по форме ближе всего к сфере, 30% сокращение диаметра равняется уменьшению объема примерно на 65%.

В заключение следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения ММ [41] улипристала ацетат имеет доказанную эффективность в лекарственном лечении миом [12–14, 39] и, без сомнения, данный препарат позволит скорректировать нынешний подход к лечению, ориентированный в основном на радикальное хирургическое вмешательство.

Литература/References

1. Fernandez H. Uterine fibroids. *Rev Prat* 2014; 64: 540–4.
2. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 173–84.
3. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl. 5): S125–S130.
5. Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. / Tikhomirov AL. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. [in Russian]
6. Тихомиров АЛ, Манухина ЕИ, Вученович ЮД, и др. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2015. / Tikhomirov AL, Manukhina EI, Vuchbenovich Yu.D. i dr. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2015. [in Russian]
7. Lethaby A, Vollenhoven B, Souther M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000547.
8. Tan YH, Lethaby A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010241.
9. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844–50.
10. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
11. Donnez J, Tatarcbuk TF, Bouchard P et al; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
12. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al; PEARL II Study Group. Ulipristalacetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
13. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73. First study on long-term efficacy, which is maximized by long-term intermittent therapy.
14. Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.
15. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril* 2015; 104: 170–5. Study suggesting that progesterone receptor signaling may favor leiomyoma growth while alleviating clinical symptoms.
16. Xu Q, Takekida S, Obara N et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5' 0-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.
17. Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.
18. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96: 1175–89.
19. Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014; 9: 79–92.
20. Chen W, Obara N, Wang J et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on Myometrial Cells. *Chen W, Obara N, Wang J et al (Kobe Univ, Japan; TAP Pharmaceutical Products, Inc, Lake Forest, Ill). J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1296–304.
21. Morikawa A, Obara N, Xu Q et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod* 2008; 23: 944–51.
22. Koji T, Chedid M, Rubin JS et al. Progesterone-dependent expression of keratinocyte growth factor mRNA in stromal cells of the primate endometrium: keratinocyte growth factor as a progesterone. *J Cell Biol* 1994; 125: 393–401.
23. Xu Q, Obara N, Wei C et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2006; 21: 2408–16.
24. Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: a prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623–7.
25. Wilkens J, Chwalisz K, Han C et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4664–71.
26. Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104: 426–34.
27. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399–412.
28. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low-dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.
29. Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010; 25: 2256–63.
30. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000; 15: 1092–9.
31. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.
32. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 227–33.
33. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 556–69.
34. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 243–50.
35. Engman M, Granberg S, Williams AR et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 1870–9.
36. Chwalisz K, Elger W, Stickler T et al. The effects of 1-month administration of asoprisnil (J867), a selective progesterone receptor modulator, in healthy premenopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1090–9.
37. Maruo T, Obara N, Yoshida S et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. *Expert Opin Drug Dis* 2011; 6: 897–911.
38. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and post-operative outcomes in noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–407.
39. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 102: 640–8. Review of current techniques of myoma surgery. New algorithms are proposed depending on age, symptoms and wish to preserve the uterus.
40. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 921–34.
41. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102: 1404–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: pacificoff@mail.ru