

НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль матки (у 20–25% женщин в репродуктивном возрасте, до 70% – в возрасте 50 лет и старше), клинические проявления которой (маточные кровотечения, анемия, болевой и компрессионный синдромы) являются частой причиной нетрудоспособности и снижения качества жизни [1, 2]. Кроме того, на сегодняшний день доказано значительное отрицательное влияние как субмукозных, так и интрамуральных узлов на способность к зачатию и благополучное вынашивание беременности [3, 4].

Множество исследований, направленных на поиски причин развития миомы матки, позволили установить участие в ее патогенезе гормональных, генетических, иммунологических и других факторов, однако, в целом, этиология этой опухоли все еще остается неизвестной [5, 6]. В связи с этим мы пока не имеем достаточно эффективных способов ее профилактики и профилактики рецидивов после удаления узлов.

Однако не все так грустно. Исследования в области патогенеза миомы матки в сочетании с достижениями современной техники и фармакологии сделали возможным внедрение в клиническую практику медикаментозных, малоинвазивных, а также малоинвазивных хирургических методик, представляющих собой реальную альтернативу радикальной хирургии, еще недавно считавшейся «золотым стандартом» в лечении данной патологии [2, 7, 8, 9, 10, 11]. Очень важно, что сегодня не только женщины с репродуктивными планами, но и их осуществившие, а также женщины на этапе угасания фертильности имеют возможность избежать радикальной операции и связанных с нею рисков.

Кроме того, благодаря развитию современных методик диагностики и лечения в последние десятилетия произошли кардинальные изменения и в тактике ведения пациенток с миомой матки. Пассивный выжидательный подход, при котором больная с миомой годами наблюдалась на диспансерном учете, уступил место ранней диагностике и раннему началу лечения [10].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Современные гинекологи располагают широким спектром методов лечения миомы, из которых возможно выбрать наиболее подходящий для каждой конкретной пациентки в зависимости от характеристик ее миоматозных узлов, сопутствующей гинекологической и соматической патологии, репродуктивных планов и индивидуальных предпочтений [9, 10].

Методы лечения миомы матки можно классифицировать следующим образом:

1. Хирургические:

1.1. Радикальные – гистерэктомия:

1.1.1. Абдоминальная гистерэктомия (тотальная и субтотальная).

1.1.2. Лапароскопическая гистерэктомия (тотальная и субтотальная).

1.1.3. Лапароскопически ассистируемая гистерэктомия (тотальная и субтотальная).

1.1.4. Вагинальная гистерэктомия.

1.2. Органосохраняющие:

1.2.1. Консервативная миомэктомия:

1.2.1.1. Лапароскопическая миомэктомия.

1.2.1.2. Лапаротомная миомэктомия.

1.2.1.3. Гистероскопическая миомэктомия/резекция миомы.

1.2.1.4. Вагинальная миомэктомия.

2. Малоинвазивные органосохраняющие методы лечения миомы матки:

2.1. Рентгеноваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий.

2.2. Сфокусированный ультразвук.

2.3. Лапароскопическая окклюзия маточных артерий.

2.4. Радиоволновая абляция, криодеструкция и другие экспериментальные методы.

3. Медикаментозные:

3.1. Агонисты и антагонисты гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ).

3.2. Внутриматочная система с левоноргестрелом.

3.3. Селективные блокаторы прогестероновых рецепторов.

3.4. Экспериментальные и перспективные медикаментозные методы.

Практически каждый из этих методов имеет свою нишу в лечении миомы матки, свои преимущества и недостатки, показания и противопоказания.



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

В.А. ДЖУПИН

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

НАУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основным преимуществом **консервативной миомэктомии** является полное удаление визуализируемых или пальпируемых узлов при сохранении органа. В то же время, миомэктомия, выполненная даже с использованием современных малоинвазивных методик (лапароскопия, гистероскопия) является инвазивной процедурой и не лишена хирургических (спайкообразование, кровотечение) и анестезиологических рисков. Кроме того, миомэктомия не исключает риск рецидивирования узлов (25% – в течение трех лет и до 60% – в пятилетний срок после операции), также возможно продолжение роста неудаленных микроскопических миом и рост в полости малого таза так называемых морцеллом [11, 12, 13].

Несмотря на то, что сегодня консервативная миомэктомия рассматривается как метод выбора для женщин с репродуктивными планами, к ее недостаткам относится риск разрыва матки по рубцу при последующей беременности [14, 15, 16, 17, 18].

Гистероскопическая миомэктомия является «золотым стандартом» в лечении субмукозных миом. Однако эффективность этой методики высока в случае субмукозных узлов 0 типа, а при наличии крупных узлов I и II типов (здесь и далее используется классификация Международной федерации акушеров и гинекологов [FIGO] 2011, представленная на рис. 1) не всегда удается достичь полной их резекции. Кроме того, гистероскопическая резекция крупных субмукозных узлов I и II типов сопровождается более высокими хирургическими рисками, а также таким специфическим осложнением, как гиперволемиа, в связи с которой в ряде случаев полное удаление узла может быть осуществлено лишь при повторной гистероскопии (двухэтапный подход) [19, 20, 21, 22]. Учитывая указанные трудности, рациональным является проведение предоперационной подготовки, направленной на уменьшение размеров и васкуляризации субмукозных узлов I и II типов, приводящей к их лучшей визуализации и созданию условий для полного удаления за один этап [21, 22].

Наиболее популярным благодаря своей эффективности и минимальной инвазивности среди методов органосохраняющего лечения миомы матки является рентгеноваскулярная

билатеральная **эмболизация маточных артерий (ЭМА)** [2, 7, 10]. К безусловным преимуществам этого метода относятся: отсутствие необходимости вхождения в брюшную полость и сохранение целостности ткани матки, отсутствие необходимости в общей анестезии, минимальная кровопотеря, а также возможность воздействовать на множественные узлы различных размеров и локализации [2, 7, 10]. Ввиду последнего фактора, ЭМА зачастую используется как предоперационная подготовка при многоузловых миомах и при наличии узлов с «неудобной», с хирургической точки зрения, локализацией, которая чревата высоким риском интраоперационного кровотечения [2, 7, 10, 22]. Как и консервативная миомэктомия, ЭМА не исключает возможность рецидивов роста узлов; описаны случаи реканализации узлов через 5 и более лет после вмешательства [2, 23]. В отличие от консервативной миомэктомии, при проведении ЭМА отсутствует возможность гистологического исследования узлов, что оставляет актуальным вопрос онконастороженности в случае применения данной методики, поскольку, как известно, стопроцентные критерии визуальной или лабораторной диагностики злокачественных узловых опухолей матки все еще не разработаны [2, 24]. Несмотря на большое количество наблюдательных исследований, все еще не до конца изучен вопрос влияния ЭМА на овариальный резерв, течение беременности у женщин, перенесших ЭМА, и на здоровье плода [2, 24, 25]. На сегодня описаны тысячи случаев родов после ЭМА, при этом сообщений о повышенной частоте генетической патологии при беременности после ЭМА не поступало [27, 28]. Систематический обзор данных, проведенный в 2013 году, показал, что фертильность после ЭМА сопоставима с соответствующими показателями основной популяции определенной возрастной категории [26, 27].

Основными преимуществами **других малоинвазивных методик** (сфокусированный ультразвук, радиооблация узлов) являются отсутствие необходимости вхождения в брюшную полость и сохранение целостности ткани матки, более быстрое восстановление трудоспособности, а недостатками – высокая стоимость, ограничения по размеру и локализации узлов, подходящих для этих видов терапии;

Классификация лейомиом	Субмукозные (submucosal, SM)	0	Внутриполостная «на ножке»
	Другие (others, 0)		1
		2	Больше 50% узла расположено в эндометрии
		3	Контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная
		4	Интрамуральная
		5	Субсерозная, на $\geq 50\%$ интрамуральная
		6	Субсерозная, на $< 50\%$ интрамуральная
		7	Субсерозная «на ножке»
		8	Другая (например, цервикальная, так называемая паразитирующая, др.)
Смешанные (охватывают как эндометрий, так и серозную ткань)	Указывают две цифры через дефис: первая указывает на часть узла, связанную с эндометрием, вторая – на часть, расположенную ближе к брюшной полости		
	Например: 2–5	Субмукозная и субсерозная (каждая часть меньшей половиной диаметра расположена в эндометрии и брюшной полости, соответственно)	

РИСУНОК 1. КЛАССИФИКАЦИЯ МИОМЫ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ, FIGO, 2011 [50]

отсутствие данных об отдаленных последствиях, особенно в отношении репродуктивной функции и течения беременности [2, 10].

История развития медикаментозной терапии миомы матки также претерпела различные этапы развития (рис. 2).

Несмотря на высокий уровень развития современной фармакологии, на сегодня нет препарата, который навсегда избавил бы пациентку от этой опухоли, однако существуют методы достаточно эффективного лечения ее проявлений. В 60-х годах XX века, когда миома матки считалась исключительно эстроген-зависимой опухолью, ее предлагалось лечить гестагенами. Учитывая доказанную роль последних в патогенезе миомы, в настоящее время гестагены с этой целью не применяются [2, 10, 48]. Попытки использования комбинированных гормональных контрацептивов с этой целью также не увенчались успехом. Нет доказательной базы об эффективности этих препаратов в отношении влияния на размеры миомы. В то же время, данные многочисленных наблюдений свидетельствуют о том, что, несмотря на некоторое облегчение симптомов, размеры опухоли, как правило, не уменьшаются, а иногда и продолжают увеличиваться [2, 10, 48].

Применение **агонистов ГнРГ** является эффективным в отношении уменьшения размеров узлов всех локализаций, но выраженные побочные эффекты (вегето-сосудистые, психоэмоциональные расстройства, риск остеопении и остеопороза, другие проявления дефицита эстрогенов) делают невозможным длительное применение этих средств, в связи с чем они используются в основном для предоперационной подготовки при необходимости уменьшения васкуляризации и размеров узлов [28, 29]. Надежды на длительное применение агонистов ГнРГ в сопровождении «возвратной» (add back) терапии не оправдались [30, 31].

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) является хорошим вариантом медикаментозной терапии маточных кровотечений для пациенток с узлами небольших размеров и их сочетанием с аденомиозом [9, 10, 32]. ЛНГ-ВМС может быть использована при миомах, которые не деформируют полость матки, однако именно деформирующие полость матки вызывают обильные нерегулярные маточные кровотечения [32, 33]. Более высокая частота

выпадения ЛНГ-ВМС у пациенток с миомами, чем у женщин без миомы матки, и влияние ЛНГ-ВМС на миоматозный рост остаются спорными вопросами [32, 33].

В литературе встречаются отдельные сообщения о попытках применения **ингибиторов ароматазы** с целью лечения миомы матки с положительными результатами, однако широкого распространения такая терапия также не получила из-за выраженных побочных эффектов при длительном применении.

Таким образом, вопреки значительному расширению спектра методов лечения миомы матки, ни одна из хирургических методик, будь-то традиционная (гистерэктомия/миомэктомия) или малоинвазивная методика (ЭМА), не является гарантией отсутствия в будущем рецидива роста миомы, а медикаментозные методы (агонисты ГнРГ) не могут применяться длительно. Именно поэтому чрезвычайно актуальна разработка медикаментозных методов лечения миомы, которые могут использоваться долгосрочно, что подразумевает минимальное количество побочных эффектов, а также минимальное и обратимое влияние на репродуктивную функцию.

На сегодняшний день вышеперечисленным требованиям в наибольшей мере соответствует группа препаратов – **селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР)**. Результаты клинических испытаний продемонстрировали высокую эффективность СМПР в отношении симптомов миомы и размеров узлов, что позволяет рассматривать их в качестве полноценной альтернативы хирургическому лечению миомы матки в большом проценте случаев [34, 35, 36, 37, 38].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СМПР В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

В течение длительного времени эстрогены рассматривались как основная причина и ведущий фактор прогрессирования миомы матки [39]. В соответствии с этой парадигмой долгое время именно эстрогены являлись основной конечной целью воздействия фармакологических методов лечения этой патологии. По этой же причине некоторое время применение прогестагенов и комбинированных гормональных контрацептивов считалось патогенетически

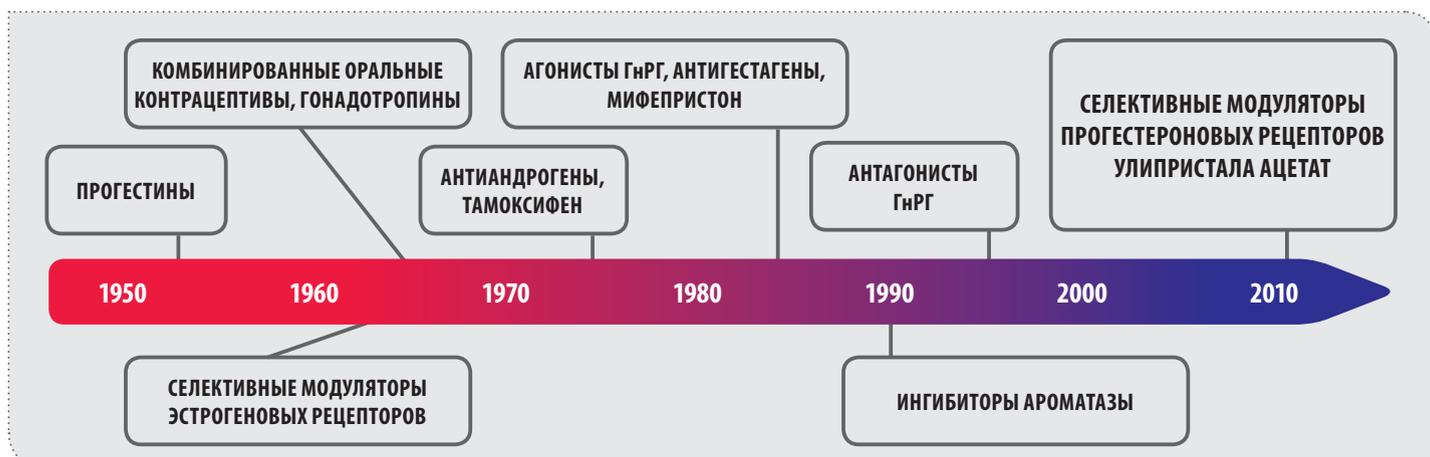


РИСУНОК 2. ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ



Результаты исследования свидетельствуют, что применение УПА для лечения симптомной миомы матки является безопасным и хорошо переносимым, приводит к быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов

обоснованным для лечения миомы [40]. В ткани миомы матки было выявлено как повышенная синтез эстрогенов (в миоме присутствуют оба пути синтеза эстрогенов – 17β -гидроксистероиддегидрогеназный и ароматазный), так и повышение экспрессии рецепторов к эстрогенам, а также нарушение метаболизма О-метилтрансферазы, в результате чего образуется метилированная форма эстрогенов, обладающая более выраженной активностью и пролиферативным потенциалом [9, 43, 44].

На сегодня имеются убедительные доказательства того, что прогестерон также играет существенную роль в развитии миомы матки, оказывая своего рода двойное действие: повышает экспрессию антиапоптотического гена BCL-2, а также сосудисто-эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста, наряду с этим он угнетает экспрессию фактора некроза опухолей α [41, 42].

Современное понимание роли прогестерона в патогенезе миомы матки положило начало целому направлению в консервативном лечении этой патологии – таргетной терапии с применением препаратов антипрогестеронового ряда. Антипрогестагены, в свою очередь, в зависимости от их воздействия на различные группы рецепторов делятся на группы от его полных блокаторов до агонистов (рис. 3). Одним из первых препаратов антипрогестеронового ряда был мифепристон (Ru-486), являющийся полным блокатором (антагонистом) прогестероновых рецепторов [45]. Исследования в области эффективности антипрогестеронов показали, что сейчас наиболее перспективной является группа мезопрогестинов или

СМПР, наиболее изученным из которых является **улипристала ацетат (УПА)** [34, 35, 36, 37, 38].

УПА недавно прошел III фазу клинических испытаний и был одобрен для лечения миомы матки в Европе и Канаде. На сегодня УПА имеет значительную доказательную базу. Ниже будут подробнее рассмотрены результаты трех крупных клинических испытаний эффективности и безопасности УПА для лечения миомы матки у различного контингента больных [34, 35, 36].

К основным механизмам действия УПА относятся:

- прямое влияние на ткань миомы матки – индукция апоптоза за счет инактивации гена BCL-2 и уменьшения клеточной пролиферации за счет угнетения гена PCNA, снижения синтеза эпидермального фактора роста и сосудисто-эндотелиального фактора роста, угнетения синтеза экстрацеллюлярного матрикса путем влияния на систему активина А, активации матриксных протеиназ при отсутствии этих эффектов в интактном миометрии [39, 46, 47];

- прямое воздействие на гипофиз – достижение аменореи за счет снижения синтеза фолликулостимулирующего гормона, подавления овуляции при сохранении уровня эстрадиола, характерного для середины фолликулярной фазы нормального цикла [39, 46, 47];

- прямое воздействие на эндометрий – достижение аменореи за счет специфических доброкачественных обратимых изменений в эндометрии [39, 41, 46].

Этот препарат обладает минимальным сродством к рецепторам андрогенов, а также рецепторам эстрогенов, глюко- и минералокортикоидов, в связи с чем он лишен многих

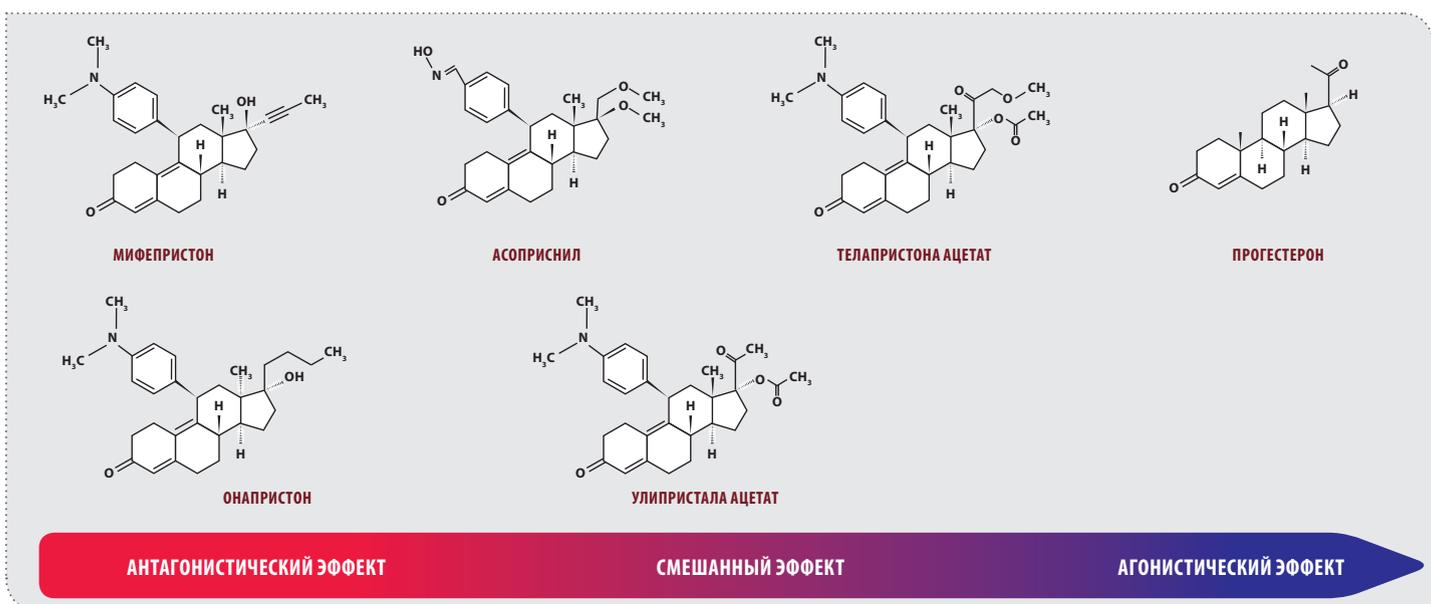


РИСУНОК 3. ПРЕПАРАТЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕЦЕПТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНА

побочных эффектов, присущих препаратам с неселективным воздействием на рецепторы прогестерона [46].

Клиническая эффективность СМПР в лечении миомы матки

На основании двух крупных международных рандомизированных исследований PEARL-I (The PGL4001 [Ulipristal Acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata) [34] и PEARL-II [35] весной 2012 года препарат Эсмия (Esmya) (содержит 5 мг УПА) получил европейское утверждение для предоперационного лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы.

Дизайн исследований PEARL-I и PEARL-II представлен на рис. 4.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании PEARL-I (Оценка эффективности УПА в уменьшении симптомов миомы матки), в котором принимали участие и украинские исследовательские центры, в том числе наша клиника, изучались эффективность и безопасность УПА по сравнению с плацебо при подготовке пациенток с симптомными миомами матки к плановому оперативному лечению [34]. Пациентки с симптомной миомой матки и анемией были рандомизированы в группы для получения 5 мг УПА в день, 10 мг УПА в день или плацебо в сочетании с препаратом железа во всех случаях. Результаты исследования продемонстрировали прекращение менструальных кровотечений в 91,5% случаев при приеме 5 мг УПА и в 92,5% случаев – при приеме 10 мг УПА, по сравнению с лишь

18,8% у женщин, получавших плацебо. При этом, у 75,9% пациенток, получавших 5 мг УПА, и у 82,7%, получавших 10 мг УПА, прекращение кровотечения наступало уже на восьмой день приема, по сравнению с 6% из группы плацебо. Нормализация показателей гемоглобина к 13 неделе применения наблюдалась у значительно большей части пациенток, получавших УПА (у 85,3% при 5 мг УПА + препарат железа и у 89,4% при 10 мг УПА + препарат железа), уровень гемоглобина составил > 120 г/л.

Также, по данным серийных УЗИ и МРТ, было зарегистрировано значительное уменьшение размеров узлов (как минимум, на 25% по сравнению с плацебо), а также уменьшение болей и жалоб, обусловленных миомой матки, при применении обеих дозировок УПА [34].

Целью клинического испытания PEARL-II была оценка эффективности и побочных эффектов УПА в сравнении с агонистом ГнРГ лейпрорелина ацетатом при применении этих препаратов для лечения миомы матки у женщин, которым было запланировано ее хирургическое лечение [35]. Согласно результатам этого исследования, на тринадцатой неделе лечения у 90,3% пациенток, получавших 5 мг УПА в день, и у 97,9%, получавших 10 мг УПА в день, а также у 89,1% пациенток, получавших лейпрорелин, было зарегистрировано прекращение маточных кровотечений. При этом имели место существенные отличия во времени наступления терапевтического эффекта: у пациенток, получавших УПА, снижение суммарного балла по визуально-аналоговой

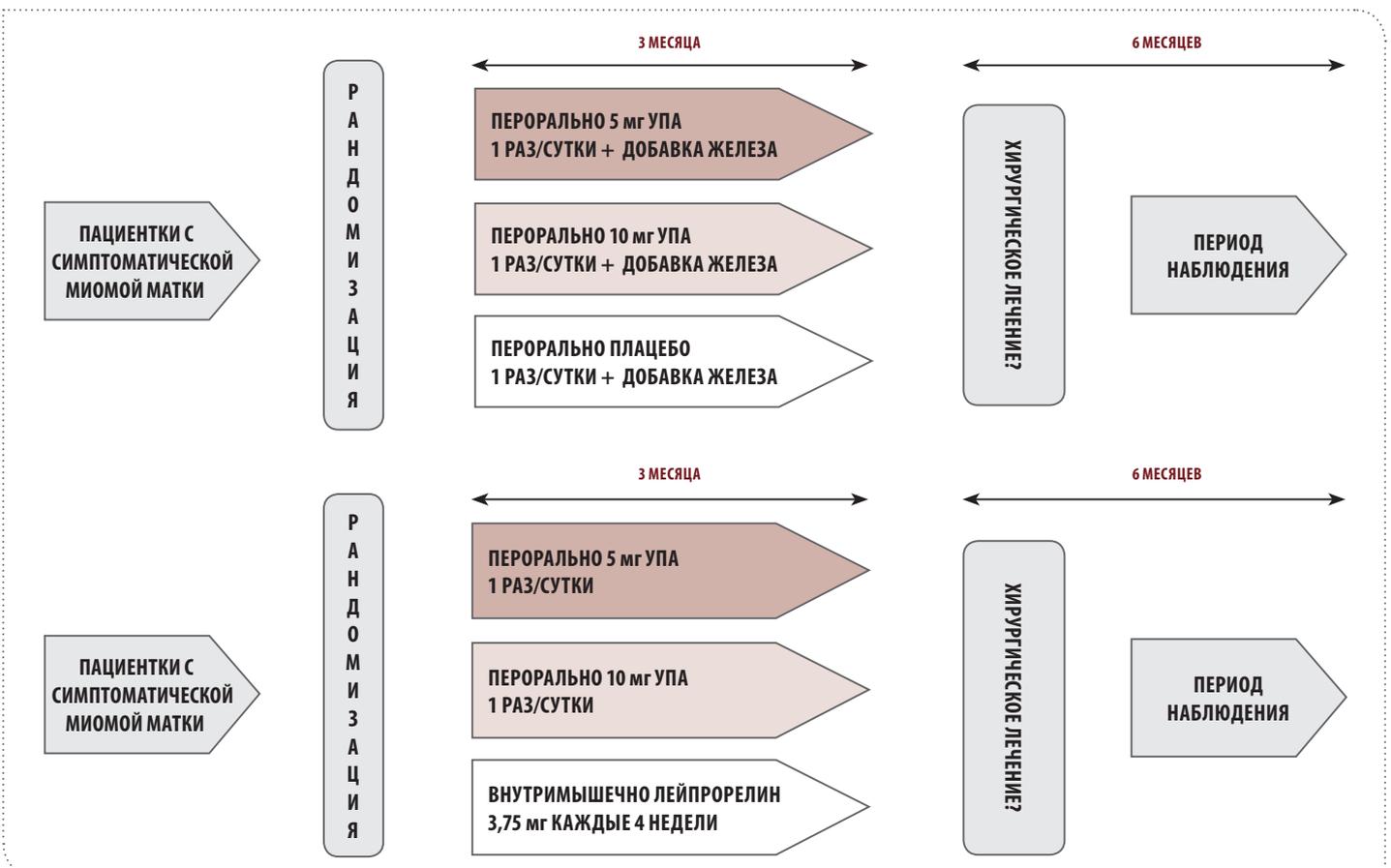


РИСУНОК 4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ PEARL-I И PEARL-II [48]

шкале оценки кровотечений до 75 и меньше приходилось в среднем на седьмой день лечения, в то время как в группе лейпрорелина прекращение кровотечений наступало не ранее, чем через 30 дней. При всех вариантах лечения было зарегистрировано уменьшение объема трех самых больших миом (вторичная конечная точка); медиана уменьшения объема через 13 недель лечения составила 36% в группе приема 5 мг УПА, 42% – в группе приема 10 мг УПА и 53% – в группе лейпрорелина ацетата [35].

По сравнению с лечением агонистом ГнРГ лейпрорелином, в группе применения УПА наблюдалось меньше побочных эффектов [35].

Следует обратить внимание на то, что спустя 6-месячный период наблюдения после 13-недельного лечения у пациенток, которым не была выполнена гистерэктомия или миомэктомия, не наблюдалось увеличения миом после прекращения приема УПА, в то время как после прекращения использования лейпрорелина размеры узлов вновь увеличивались. Так, у пациенток группы, получавшей лейпрорелина ацетат, объем миомы в среднем уменьшился до 44% от исходного, но через 6 месяцев после прекращения терапии он вернулся к 84% от начального. У пациенток, принимавших УПА, успех терапии был более устойчивым: объем миомы сократился в среднем на 55% (при приеме 5 мг УПА) и на 38% (10 мг УПА) от первоначального размера; после 6 месяцев наблюдения эти показатели составили, соответственно, 55% (5 мг) и 45% (10 мг) [35].

В исследованиях PEARL-I и PEARL-II не было выявлено существенных клинических побочных эффектов при применении обеих дозировок препарата (приливы наблюдались у 12,7% участниц, обратимые изменения эндометрия, приводящие к его утолщению, по данным УЗИ, – у 10–15%, головная боль – у 6,4% и зарегистрировано несколько случаев болезненности молочной железы) [35].

В 2014 году в журнале «Fertility and Sterility» были опубликованы результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований **PEARL-III** и **PEARL-III extension**, целью которых была оценка эффективности и безопасности УПА для длительного лечения симптомной миомы матки [36]. В исследование вошли PEARL-III 209 женщин с симптомной миомой матки с геморрагическим синдромом. Методом случайного выбора пациентки были разделены на следующие 2 группы: пациентки, получавшие 10 мг УПА в день курсами по 3 месяца (максимальное число курсов – 4) в сочетании с норэтиндрона ацетатом 10 мг в день в течении 10 дней после каждого курса; и получавшие аналогичную терапию УПА, но в сочетании с плацебо. После первого цикла терапии и наступления менструации пациентки должны были сделать выбор: прекратить участие в исследовании и прийти на заключительный визит через 12 недель либо продолжить лечение в исследовании PEARL-III extension, которое подразумевало еще три курса терапии, разделенных интервалами длительностью в полный менструальный цикл [36].

К основным критериям включения в PEARL-III относились:

1. Менструирующие женщины в возрасте 18–48 лет.
2. Наличие, как минимум, одного миоматозного узла, 3–10 см в диаметре.

3. Маточные кровотечения (тяжелые менструальные кровотечения).

4. Пациентки, которые подходят для хирургического лечения (гистерэктомия, миомэктомия).

5. Регулярные менструальные циклы длительностью от 22 до 35 дней (уровень фолликулостимулирующего гормона ≤ 20 МЕ/мл).

6. Индекс массы тела 18–40 кг/м².

7. Размер миомы < 16 недель беременности [36].

Первичной целью исследования PEARL-III было определение удельного веса пациенток, у которых наступит аменорея (отсутствие кровянистых выделений из влагалища в течение 35 дней) к концу каждого цикла терапии 10 мг УПА. Оценка кровотечений осуществлялась на основании шкалы кровотечений; визуально-аналоговый опросник использовался для определения объема менструальных кровотечений, изначально длящихся более 8 дней. Вторичными целями были: время, необходимое для прекращения маточных кровотечений; уменьшение размеров миомы, по данным УЗИ; уменьшение болей и улучшение качества жизни [36].

Основные результаты PEARL-III

Влияние терапии на кровотечения

К концу первого лечебного цикла 164 пациентки (78,5%) подходили под характеристику аменореи, используемую в данном исследовании. В среднем до наступления аменореи проходило 3,5 дня. Из 132 пациенток, которые вошли в PEARL-III extension, у 88,5%, 88,2%, и 89,7% женщин к концу лечебных циклов 2, 3 и 4, соответственно, наблюдалась аменорея. Средняя длительность времени до достижения аменореи, с момента начала каждого курса, составила 2, 3 и 3 дня для курсов 2, 3 и 4, соответственно (рис. 5). Процент женщин, у которых наблюдались только мажущие выделения при отсутствии кровотечений, составил 93,9%, 94,1% и 93,5% по окончании курсов 2, 3 и 4, соответственно [36].

При этом по окончании каждого лечебного цикла менструации восстанавливались, а менструальные кровотечения были значительно менее обильными, чем ранее (228 и 257 баллов – в начале первого курса, 55 и 13 баллов – после окончания четвертого для групп с норэтиндрона ацетатом и плацебо, соответственно), ($p = 0,02$). Проф. Donnez так прокомментировал это явление: «Бал 75 соответствует нормальной менструальной кровопотере, 10-дневные курсы прогестерона способствовали уменьшению менструальной кровопотери в период, когда пациентки не получали терапию, в то же время они сокращали межменструальный период (15 вместо 30 дней, когда УПА сочетался с плацебо, $p < 0,001$). Таким образом, не было выявлено существенных преимуществ при использовании норэтиндрона ацетата, поэтому применение прогестеронов после курса УПА в целом не рекомендовано» [36].

Влияние длительной терапии УПА на уменьшение размеров узлов

После 4 курсов УПА у 90% испытуемых отсутствовали маточные кровотечения и кровомазания, а также у 80% было зарегистрировано уменьшение размера миом на 25% и более;

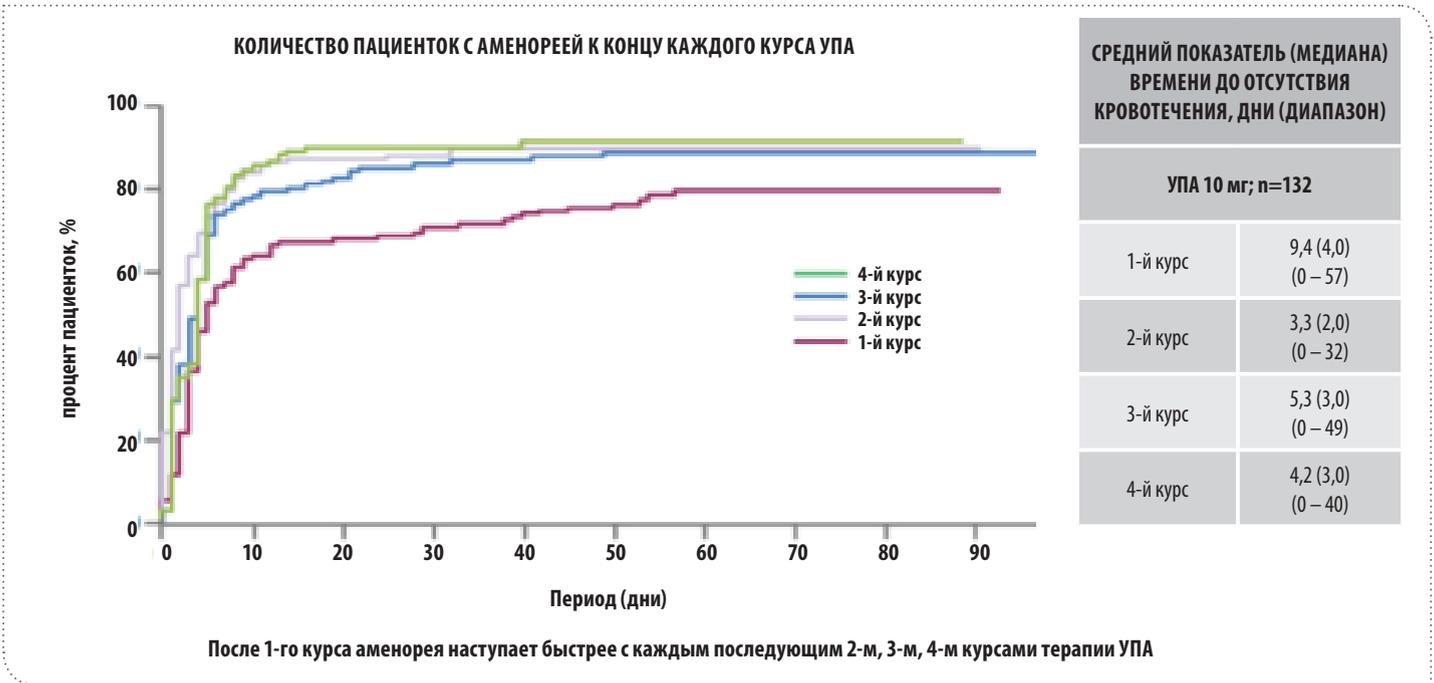


РИСУНОК 5. ТЕМПЫ ДОСТИЖЕНИЯ АМЕНОРЕИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРЕРЫВИСТОЙ ТЕРАПИИ УПА

лишь у 1% пациенток продолжались маточные кровотечения, а процент уменьшения размера миом был менее 25%.

Общее уменьшение размеров трех доминантных узлов за первый цикл лечения УПА в среднем составило 49,9%. У пациенток, которые получали повторные курсы лечения УПА, размеры узлов продолжали изменяться, достигая в среднем 72,1% уменьшения после четвертого курса. Важно, что этот эффект сохранялся и через 3 месяца после окончания лечения (в среднем уменьшение на 58,8%), (рис. 6). У пациенток, которые прошли 4 курса терапии, в 82,3% случаев имело место уменьшение размеров трех доминантных узлов на 25% и более, а в 69,8% случаев – на 50% и более [36].

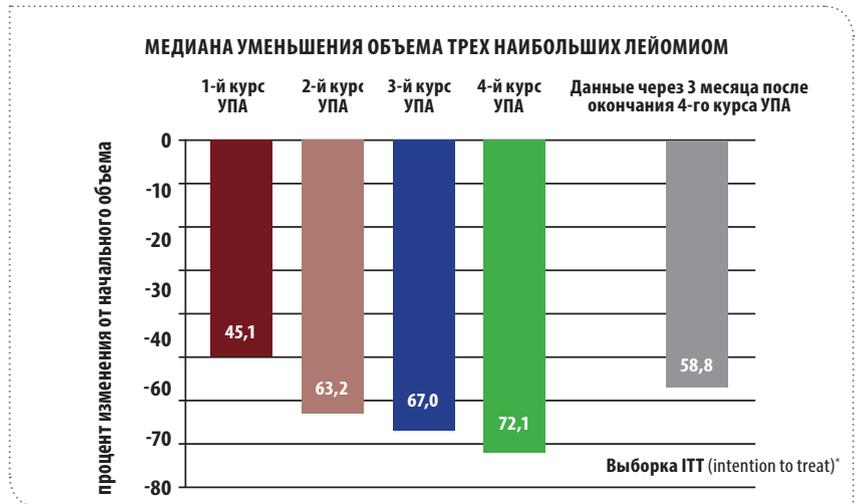


РИСУНОК 6. ДИНАМИКА УМЕНЬШЕНИЯ РАЗМЕРОВ ТРЕХ ДОМИНАНТНЫХ УЗЛОВ НА ФОНЕ ПРЕРЫВИСТОЙ ТЕРАПИИ УПА

* лица, включенные в исследование и принявшие в экспериментальных группах хотя бы одну дозу исследуемого препарата (коммент. ред.)

Влияние длительной терапии УПА на качество жизни и болевой синдром

Оценка этих показателей осуществлялась с помощью трех высоко валидных опросников и учитывала сексуальную функцию, самоконтроль, самосознание, энергичность, настроение и активность [36].

В течение первого курса лечения в исследовании PEARL-III уменьшение болевого синдрома наблюдалось с пятой недели и продолжалось на протяжении последующих курсов. У большинства пациенток при включении в исследование показатели, согласно опросникам качества жизни, были низкими, на фоне лечения наблюдалось их постепенное улучшение, которое сохранялось и через 3 месяца после его окончания (рис. 7) [36].

Безопасность и переносимость длительной терапии УПА

Побочные явления или недостаточная эффективность лечения были редкой причиной выбывания пациенток из исследования PEARL-III. В течение первого курса лечения УПА побочные эффекты имели место у 120 пациенток, но лишь у 8 (6,7%) они были тяжелыми. Побочные явления, наблюдавшиеся у менее чем 5% испытуемых, были представлены: головными болями (16,3%), назофарингитом (6,7%) и абдоминальными болями (5,3%). При длительном лечении (3–4 курса) эти побочные явления не усугублялись [36].

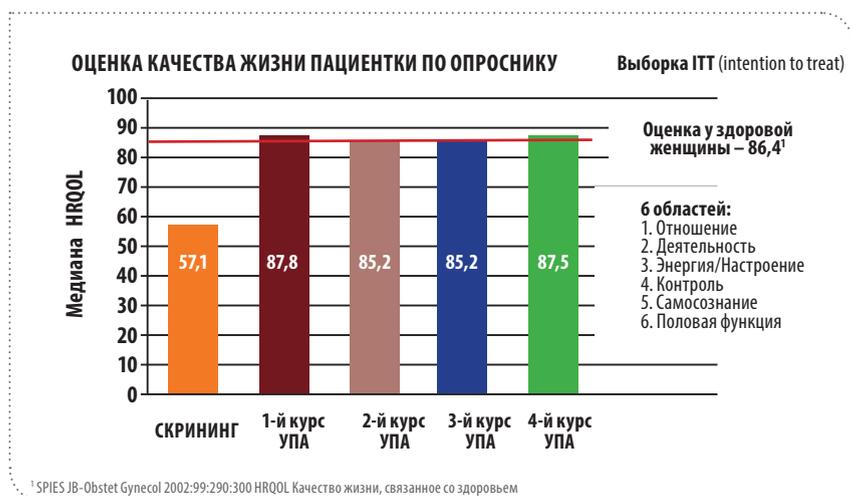


РИСУНОК 7.
ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ ТЕРАПИИ УПА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Итак, результаты исследования PEARL-III свидетельствуют о том, что длительное применение УПА для лечения симптомной миомы матки является безопасным и хорошо переносимым, приводит к быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов, а достигнутый терапевтический эффект сохраняется и после отмены терапии.

Влияние СМПП на эндометрий

Обеспокоенность в отношении влияния СМПП на эндометрий выражалась многими исследователями еще на самых ранних этапах изучения этой группы препаратов.

Как отметил в своем докладе на конференции Общества акушеров-гинекологов Канады (SOGS) в 2014 г. проф. Williams: «Логично ожидать, что когда мы вводим пациентке с нормальной эстрогенией антагонист прогестероновых рецепторов, мы, тем самым, подвергаем ее эндометрий воздействию в основном эстрогенов, которым не противостоит прогестерон. Это может приводить к гиперплазии эндометрия» [38]. Однако вопреки таким прогнозам, гистологическое исследование эндометрия, подвергшегося влиянию СМПП, показало качественно новые, не описанные ранее его изменения, включавшие: кистозную дилатацию желез с очень неактивной эпителиальной выстилкой, более напоминающие кистозную атрофию, нежели гиперплазию эндометрия [38, 41].

В 2006 г., под эгидой Национального института здоровья США, была создана рабочая группа из 7 опытных патогистологов, которым была поставлена задача, – исследовать и систематизировать изменения в эндометрии, связанные с приемом различных доз СМПП [49]. Результатом работы экспертов стало заключение о том, что гистологические изменения на фоне приема СМПП следует выделить в от-

дельную группу доброкачественных процессов эндометрия. Такого рода гистологическая картина получила название «СМПП-ассоциированные изменения эндометрия». Для последних характерны следующие признаки:

- низкая митотическая активность желез и стромы;
- абортивные субнуклеарные вакуоли;
- апоптоз;
- отсутствие нарушения соотношения желез и стромы, наблюдающихся при истинной гиперплазии;
- кистозно расширенные железы, выстланные истонченным эпителием без нуклеарной псевдостратификации [49].

Рабочая группа также отметила необходимость информирования гинекологами гистологов о приеме пациентками СМПП во избежание некорректных заключений [49].

Во всех исследованиях PEARL проводился тщательный контроль влияния терапии на состояние эндометрия, гистологическое исследование проводилось тремя независимыми морфологами. Большинство случаев увеличения толщины эндометрия, по данным УЗИ или МРТ, было вызвано СМПП-ассоциированными изменениями, которые носили транзиторный характер [39, 49].

Таким образом, как показали результаты лабораторных исследований и клинических испытаний, УПА оказывает специфическое влияние на эндометрий, приводя к формированию гистологической картины, получившей название «СМПП-ассоциированные изменения»; последние представляют собой транзиторное явление и не связаны с развитием гиперплазии или злокачественных процессов эндометрия. На данном этапе для предупреждения неверных гистологических заключений гинекологам следует уведомлять патоморфолога о приеме пациенткой СМПП.

Рекомендации по применению СМПП для лечения миомы матки в различных клинических ситуациях

Вышепредставленные данные, полученные в результате клинических испытаний УПА, весьма убедительно демонстрируют факт появления столь востребованной возможности применения длительной медикаментозной терапии миомы матки, сопровождающейся минимальными побочными эффектами. УПА эффективен для предоперационной подготовки больных с миомой матки и железодефицитной анемией, а также как самостоятельный вид терапии и альтернатива хирургическому лечению миомы матки у женщин в пременопаузе и в репродуктивном возрасте [35, 36, 37, 38].

Вопрос длительности лечения УПА, а также применения его в виде монотерапии или в сочетании с хирургическими методами решается в зависимости от таких факторов, как тяжесть симптомов (боли, кровотечения); бесплодие, обусловленное миомой; характеристики узлов; возраст пациентки; ее репродуктивные планы и желание сохранить матку [10, 11, 38].

Рассмотрим наиболее распространенные клинические ситуации, описанные J. Donnez в статье «With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?», опубликованной в журнале «Fertility and Sterility» в 2014 г. [38].

I. Женщины в возрасте до 40 лет с симптомными миомами, деформирующими полость матки и бесплодием (рис. 8).

При миомах класса 0 (здесь и далее используется классификация FIGO, 2011 [50], представленная на рис. 1) предоперационная подготовка перед гистероскопией не требуется, так как гистероскопическая резекция миомы в этом случае легко выполнима и является «золотым стандартом» лечения.

При наличии узлов класса I, диаметром более 3 см, возможны два варианта: гистероскопическая миомэктомия

или терапия УПА с последующей гистероскопической резекцией, если узел все еще деформирует полость матки.

Так, один или два курса терапии УПА, в случае наличия у пациентки узла класса I, диаметром более 3 см, или узла класса II, значительно облегчает проведение последующей гистероскопической резекции. Если ответ на терапию настолько хорош, что узел перестает деформировать полость матки, необходимость в гистероскопии исчезает.

При наличии множественных узлов (от 2 до 6) различной локализации (классы II–V) возможно применение 2–3 курсов УПА (интермиттирующая терапия). После такого лечения возможны варианты развития событий:

1. Значительный регресс узлов (более чем на 50% уменьшение объема), приводящий к отсутствию деформации полости матки, – пациентка может зачать беременность в естественном цикле или с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Уменьшение размеров миомы значительное (> 25%, но < 50%), но изначальный ее размер настолько велик, что показания к оперативному лечению остаются. В этой ситуации лечение УПА делает возможным применение лапароскопического доступа вместо лапаротомного, после нормализации показателей гемоглобина.



* в возрасте > 40 лет, при выборе терапии (медицинской или хирургической) следует учитывать резерв яичников и возможность отсрочить зачатие на период терапии
** в зависимости от размера

РИСУНОК 8. АДАПТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕРЫВИСТОЙ ТЕРАПИИ УПА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН ДО 40 ЛЕТ, ИМЕЮЩИХ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПЛАНЫ

Donnez. SPRMs in myoma therapy. Fertil Steril., 2014

3. Уменьшение размеров миомы значительное (> 25%, но < 50%), но полость матки остается деформированной.

В этой ситуации также возможны 2 варианта дальнейшей тактики: продолжить терапию УПА еще на 2–3 курса или провести хирургическое лечение – миомэктомию или ЭМА. В случае больших размеров опухоли или при локализации узлов в сложных для оперативного доступа отделах матки возможно проведение ЭМА с последующей миомэктимией.

Регресс размеров миомы неудовлетворителен – хирургическое лечение, в зависимости от размеров и локализации узлов [38].

II. Пременопаузальные женщины с симптомными миомами, не имеющие репродуктивных планов, но желающие сохранить матку (рис. 9).

В случае наличия субмукозных узлов класса 0 и класса I применим алгоритм, представленный на рис. 8.

В случае наличия субмукозных узлов класса II, деформирующих полость матки, или множественных узлов классов 2–5 может быть использована длительная прерывистая терапия УПА. Если после курсов по 2–3 месяца уменьшение размеров миомы достигает 50% и более и сопровождается отсутствием симптомов, терапия может быть прекращена. Пациентка подлежит наблюдению до тех пор, пока симптомы не возвратятся. При возвращении симптомов проводятся повторные курсы УПА. Возможность спрогнозировать время до возврата симптомов пока отсутствует [35, 36, 37, 38].

В случае неудовлетворительной динамики уменьшения размеров миом показано хирургическое лечение – ЭМА, консервативная миомэктомия или гистерэктомия [38].

III. Женщины в возрасте старше 40 лет с симптомными миомами.

Данному контингенту больных могут быть рекомендованы как малоинвазивные органосохраняющие методы лечения (ЭМА), так и длительная прерывистая терапия УПА (рис. 9).

Если после курсов по 2–3 месяца приема УПА уменьшение размеров миомы достигает 50% и более и сопровождается отсутствием симптомов, терапия может быть прекращена до возврата симптомов; если же уменьшение размеров узлов составило > 25, но при этом < 50%, пациентке могут быть проведены еще два курса терапии. Как показало исследование PEARL-III, такая длительность терапии приводит к максимальному и наиболее стойкому терапевтическому эффекту. Однако возможен и вариант прекращения терапии до повторного появления симптомов.

При неудовлетворительном уменьшении размеров узлов, но купировании симптомов также может быть избрана тактика прекращения терапии до возвращения симптомов. При появлении симптомов врач и пациентка должны выбрать из следующих опций: продолжение курсов УПА, ЭМА или гистерэктомия [38].



РИСУНОК 9.

АДАПТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕРЫВИСТОЙ ТЕРАПИИ УПА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ИМЕЮЩИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПЛАНОВ

Donnez. SPRMs in myoma therapy. Fertil Steril., 2014

ВЫВОДЫ

На основании анализа данных исследований эффективность и безопасности такого СМПР как УПА (Эсмия) можно утверждать, что применение этого препарата открывает новую страницу в истории лечения миомы матки. Сферы применения УПА в комплексной терапии миомы матки разноплановы: от создания условий для более эффективного оперативного лечения за счет расширения возможностей предоперационной подготовки до длительной монотерапии, представляющей собой полноценную альтернативу хирургическому лечению.

Применение такой терапии как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с хирургическими, в том числе малоинвазивными технологиями, значительно расширяет возможности проведения органосохраняющего лечения миомы матки, способствующего не только значительному улучшению качества жизни пациенток, но и сохранению репродуктивного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baird, D., Dunson, D.B., Hill, M.C., Cousins, D., Schectman, J.M. "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women:ultrasound evidence." *Am J Obstet Gynecol*, 188(2003): 10.
2. Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments (2015). DOI 10.1007/978-3-319-10305-1.
3. Kroon, B., Johnson, N., Chapman, M., Yazdani, A., Hart, R. "Fibroids in infertility- consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group." *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51(4) (2011): 289-95. Aug.
4. Cook, H., Ezzati, M., Segars, J.H., McCarthy, K. "The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes." *Minerva Ginecologica*, 62(3) (2010): 225-236
5. Shannon K. Laughlin, Jane C. Schroeder, Donna Day Baird "New Directions in the Epidemiology of Uterine Fibroids." *Seminars in Reproductive Medicine*, 03(2010): 204-217. DOI: 10.1055/s-0030-1251477.
6. Hauptmann, S., Köhler, G. "Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review." *Curr Obstet Gynecol Rep*, 3(2014): 186-190.
7. Tropeano, G., Amoroso, S., Scambia, G. "Non-surgical management of uterine fibroids." *Human Reproduction Update*, 3(2008):14: 259–274.
8. Stovall, Dale, W. "Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound." *Menopause*, 4(18) (2011):443-450.
9. Косей, Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Н.В. Косей // К. – 2009. – 36 с. Cossey, N.V. «Uterus leiomyoma (clinic, pathogenesis, diagnostics and treatment)». Author's dissertation for the MD degree: on a specialty. K. 14.01.01 (2009): 36.
10. Татарчук, Т.Ф. Современные принципы лечения лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 10–13. Tatarchuk, T.F., Cossey, N.V. «Modern principles of treatment of uterine leiomyoma». *Health of Ukraine. Thematic Issue* (2012): 10-13.
11. Radosa, M.P., Owsianowski, Z., Mothes, A. "Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180(2014): 35-39.
12. Fauconnier, A., Chapron, Ch. "Recurrence of leiomyomata after myomectomy." *Hum. Reprod. Update*, 6(6) (2000): 595-602.
13. Eun-Hee Yoo., Paul I. Lee "Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 6(14) (2007): 690-697.
14. Campo, S., Camp, V., Gambadauro, P. "Reproductive outcomes before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110(2003): 215-219.
15. Dubuisson, J.B., Fauconnier, A., Deffarges, J.V., Norgaard, C., Kreiker, G., Chapron, C. "Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy." *Hum Reprod*, 15(2000): 869-873.
16. Kumakiri, J., Tekeuchi, H., Kitade, M., Kikuchi, I., Shimanuki, H., Itoh, S., Kinoshita, K. "Pregnancy and delivery after laparoscopic myomectomy." *J Minim Invasive Gynecol*, 12(2005):241-246.
17. Metwally, M., Farquhar, C.M., Li, T.C. "Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed?" *Reprod Biomed Online*, 23(2011): 2-14.
18. Segars, J.H., Parrott, E.C., Nagel, J.D., Guo, X.C., Gao, X., Birnbaum, L.S., et al. "Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations." *Hum Reprod Update*, 20(2014): 309-33.
19. Dickson, E., Skinner, B.D. "Hysteroscopic Myomectomy: Patient Selection, Preoperative Workup and Surgical Tips and Tricks." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 20 (6) (Suppl) (2013): S99.
20. Camanni, M., Luca Bonino "Hysteroscopic Management of Large Symptomatic Submucous Uterine Myomas." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 17(1) (2010): 59-65.
21. Di Spiezo Sardo, A., Bettocchi, S., Spinelli, M., Guida, M., Nappi, L., Angioni, S., et al. "Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003–2009." *J Minim Invasive Gynecol*, 17(2010): 436-48.
22. Tatarchuk, T., Kosey, N., Tutchenko, T., Vasilchenko, L. "Uterine arteries embolization as a pretreatment before hysteroscopic myomectomy of large submucous fibroids." *Gynecological Surgery*, 8(Suppl) (2011): S161.
23. Tropeano, G., Di Stasi, Carmine, Amoroso, S., Vizzielli, G., Mascilini, F., Scambia, G. "Incidence and Risk Factors for Clinical Failure of Uterine Leiomyoma Embolization." *Obstetrics and Gynecology*, 2(120) (2012): 269-276.
24. Gabriel-Cox, K., Jacobson, G.F., Armstrong, M., Hung, Y., Learman, L. "Predictors of hysterectomy after uterine artery embolization for leiomyoma." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 6(196) (2007): 588-588.
25. Tropeano, G., Di Stasi, C., Amoroso, S., Gualano, M., Bonomo, L., Scambia, G. "Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study." *Fertility and Sterility*, 6(94) (2010): 2296-2300.
26. Mohan, P., Hamblin, M., Vogelzang, R. "Uterine Artery Embolization and Its Effect on Fertility." *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 7(24) (2013): 925-930.
27. Dariushnia, S., Nikolic, B., Stokes, L., Spies, J. "Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata." *J Vasc Interv Radiol*, 25(2014): 1737-1747.
28. Nisolle, M., Gillerot, S., Casanas-Roux, F., Squifflet, J., Berliere, M., Donnez, J. "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*, 14(1999): 2844-50.
29. Lethaby, A., Vollenhoven, B., Sowter, M. "Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev* (2001): CD000547.
30. Shaw, R.W. "Gonadotrophin hormone releasing hormone analogue treatment of fibroids Bailliere's." *Clin Obstet Gynaecol*, 12(1998): 245-68.
31. Hornstein, M.D., Surrey, E.S., Weisberg, G.W., Casino, L.A. "Leuprolide acetate depot and hormonal addback in endometriosis: a 12-month study." *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol*, 91(1998): 16-24.
32. Sayed, G.H., Zakhera, M.S., El-Nashar, S.A., Shaaban, M.M. "A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia." *Int J Gynaecol Obstet*, 112(2011): 126-30.
33. Zapata, L.B., Whiteman, M.K., Tepper, N.K., Jamieson, D.J., Marchbanks, P.A., Curtis, K.M. "Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review." *Contraception*, 82(2010): 41-55.
34. Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P., Puscasiu, L., Zakharenko, N.F., Ivanova, T., et al. "PEARL-I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery." *N Engl J Med*, 366(2012): 409-20.
35. Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., Bouchard, P., Lemieszczuk, B., Baro, F., et al. "PEARL-II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med*, 366(2012): 421-32.
36. Donnez, J., Vazquez, F., Tomaszewski, J., Nouri, K., Bouchard, P., Fauser, B.C., et al. "For the PEARL-III and PEARL-III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril*, 101(2014): 1565-73.e18.
37. Donnez, J., Donnez, O., Dolmans, M. "With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?" *Fertility and Sterility*, 102(3) (2014): 640-648.
38. Donnez, J., Williams, A. SOGC Annual Clinical and Scientific Conference (2014).
39. Fernández-Montolí, M.E., Díez-Gibert, O., Samaniego, J.M., Balagueró, L., Navarro, M.A. "Total and unbound cytosolic estrogen and progesterone receptors in myometrium and fibroid after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment." *Fertility and Sterility*, 63(3) (1995):522-527.

40. Parker, W.
"Uterine myomas: management." *Fertility and Sterility*, 88(2) (2007): 255-271. August.
41. Spitz, I.
"Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium." *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 21(4) (2009):318-324.
42. Julie Kim, J., Sefton, E.
"The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2) (2012):223-231.
43. Marsh, S.
Bulun Steroid Hormones and Leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 33(1) (2006): 59-67.
44. Wei, T., Geiser, A., Qian, H., Su, C., Helvering, L., Kulkarni, N., Shou, J., N'Cho, M., et al.
"DNA microarray data integration by ortholog gene analysis reveals potential molecular mechanisms of estrogen-dependent growth of human uterine fibroids." *BMC Women's Health*, 7(2007):5. DOI:10.1186/1472-6874-7-5
45. Spitz, I.M.
"Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview." *Steroids*, 68(2003): 981-93.
46. Bouchard, P., Chabbert-Buffet, N., Fauser, B.
"Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety." *Fertility and Sterility*, 96(2011): 5:1175-1189.
47. Носенко, Е.Н.
Прогестерон и лейомиома матки / Е.Н. Носенко, Е.А. Скиданова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т.18, № 3. – С. 105–110.
- Nosenko, E.N., Skidanov, E.A.
«Progesterone and uterine leiomyoma». *Medical and social problems of the family*, 18 (3) (2013): 105-110.
48. Rabe, T., Ahrendt, H.-J., Albring, C., Bitzer, J., Bouchard, P., Cirkel, U., Egarter, C., König, K., Harlfinger, W., Matzko, M., et al.
"Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVG)." *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 9(2) (2012): 106-26.
49. Mutter, G., Bergeron, C., Deligdisch, L., Ferenczy, A., Glant, M., Merino, M., Williams, A., Blihe, D.
"The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators." *Modern Pathology*, 21(2008): 591-598.
50. Munro, M.G., Critchley, H.O., Broder, M.S., Fraser, I.S.
"FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders." *Int J Gynaecol Obstet*, 113(2011):1-2.

НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Н.В. Косей, д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

В.О. Джупин, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Несмотря на высокий уровень развития современной хирургии и фармакологии, ни одна из хирургических методик (гистерэктомия/миомэктомия или эмболизация маточных артерий) или лекарственная терапия не является гарантией отсутствия в будущем рецидива роста миомы матки. Однако существуют методы достаточно эффективной фармакотерапии ее проявлений. В частности, высокую эффективность в отношении симптомов миомы и размеров узлов демонстрируют селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, что позволяет рассматривать их в качестве полноценной альтернативы хирургическому лечению миомы матки.

Результаты исследований PEARL-I, -II, -III свидетельствуют о том, что применение такого селективного модулятора прогестероновых рецепторов, как улипристала ацетат, в лечении симптомной миомы матки является безопасным и хорошо переносимым, приводит к быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов, а достигнутой терапевтический эффект сохраняется и после отмены терапии.

Ключевые слова: миома матки, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

НОВА ЕРА В ЛІКУВАННІ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Н.В. Косей, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

В.О. Джупін, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

Незважаючи на високий рівень розвитку сучасної хірургії та фармакології, жодна з хірургічних методик (гістеректомія/міомектомія або емболізація маткових артерій) чи лікарський препарат не є гарантією відсутності в майбутньому росту міоми матки. Однак існують методи досить ефективної фармакотерапії її проявів. Зокрема, високу ефективність щодо симптомів міоми і розмірів вузлів демонструють селективні модулятори прогестеронових рецепторів, що дозволяє розглядати їх у якості повноцінної альтернативи хірургічному лікуванню міоми матки.

Результати досліджень PEARL-I, -II, -III свідчать про те, що застосування такого селективного модулятора прогестеронових рецепторів, як улипристала ацетат, у лікуванні симптомної міоми матки є безпечним і добре переноситься, зумовлює швидке стійке зупинення маткових кровотеч, значне зменшення розмірів вузлів, а досягнутий терапевтичний ефект зберігається і після відміни терапії.

Ключові слова: міома матки, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, улипристала ацетат.

NEW ERA IN TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

N.V. Cossey, MD, chief researcher at the Department of Endocrine Gynecology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

T.N. Tutchenko, PhD, scientific researcher, Department of Endocrine Gynecology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

V.A. Dzhipin, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Despite the high level of development of modern surgery and pharmacology, none of surgical procedures (hysterectomy/myomectomy or uterine artery embolization) or the drug does not guarantee the absence of recurrence of uterine fibroids in the future. However, there are quite effective methods of pharmacotherapy its manifestations. In particular, selective progesterone receptor modulators show high effectiveness against the symptoms of fibroids and sizes nodes, which allows us to consider them as a full-fledged alternative to surgical treatment of uterine fibroids.

The results of PEARL-I, -II, -III studies show that the use of such a selective progesterone receptor modulator as ulipristal acetate in treating symptomatic uterine fibroids is safe and well tolerated, leading to rapid cupping uterine bleeding nodes, greatly reduces the size and the therapeutic effect is maintained even after therapy discontinuation.

Keywords: uterine fibroids, selective progesterone receptor modulators, ulipristal acetate.