



## ПЕРВОЕ СООБЩЕНИЕ О НАСТУПЛЕНИИ 18 БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ\*

### ВВЕДЕНИЕ

Улипристала ацетат (УПА) – селективный модулятор прогестероновых рецепторов (СМПР) с фармакокинетическими свойствами, позволяющими применять его однократно в течение суток, обладает эффектом мощной модуляции прогестероновой активности и оказывает проапоптотическое антипролиферативное действие на клетки миомы без супрессии эстрадиола ( $E_2$ ) на нефизиологических уровнях. Результаты двух рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что УПА эффективно контролирует интенсивное кровотечение у пациенток с симптоматической миомой матки [1, 2]. Его действие также направлено на уменьшение размеров миомы и объема матки, эффект сохраняется в течение не менее 6 месяцев у пациенток, не подвергавшихся хирургическому лечению [1, 2]. Контроль кровотечения способствует нормализации уровня гемоглобина, что очень важно перед проведением хирургического вмешательства, поскольку известно, что анемия, даже легкой степени, увеличивает риск послеоперационных осложнений, а также риск общей и кардиохирургической смертности [3].

Применение СМПР способствует развитию МПР-ассоциированных изменений эндометрия (P-receptor modulator-associated endometrial changes, PAECs), которые само-

произвольно исчезают в течение нескольких недель или месяцев после прекращения терапии УПА [4]. Совсем недавно была разработана стратегия, предполагающая проведение интермиттирующего 12-недельного курса терапии УПА с интервалами без лечения, как потенциальный вариант долгосрочного медикаментозного ведения миомы матки [5]. Были предложены новые алгоритмы терапии, что позволило провести переоценку нынешнего места хирургического лечения миомы матки в современной медицинской практике [6].

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о состоянии фертильности или наступлении беременности после терапии УПА.

В этой статье мы сообщаем о первых 18 случаях наступления беременности у 15 бесплодных пациенток после терапии УПА.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования PEARL-II и PEARL-III (The PGL4001 [ulipristal acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata) были утверждены нашим локальным комитетом по этике и проводились в соответствии с положениями Международной конференции по гармонизации и Руководства по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP).

### MATHIEU LUYCKX

д. мед. н., отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

### JEAN-LUC SQUIFFLET

д. мед. н., отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

### PASCALE JADOUX

д. мед. н., отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

### RAFAELLA VOTINO

д. мед. н., отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк, Брюссель, Бельгия

### MARIE-M. DOLMANS

д. мед. н., отделение гинекологии, Университетская клиника Сен-Люк; Центр исследований в области гинекологии, Институт экспериментальных и клинических исследований, Католический университет Лувена, Брюссель, Бельгия

### JACQUES DONNEZ

д. мед. н., Общество изучения бесплодия, Брюссель, Бельгия

\* Статья опубликована в журнале Fertility and sterility, 2014

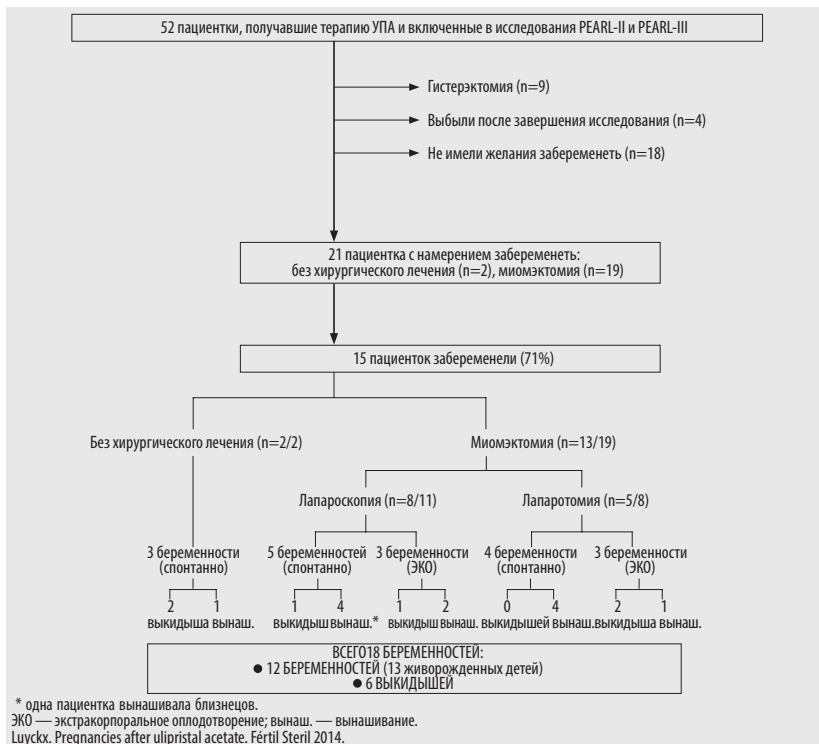


РИСУНОК 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

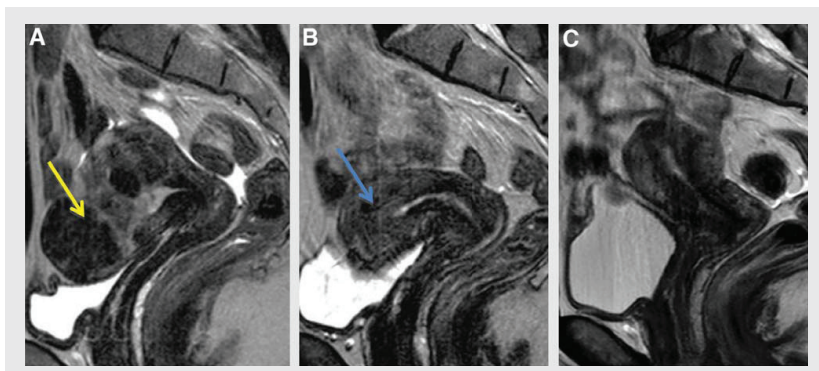


РИСУНОК 2. МРТ ПЕРВОЙ ПАЦИЕНТКИ, КОТОРАЯ ЗАБЕРЕМЕНЕЛА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ УПА

А – исходная МРТ. В – после окончания лечения. С – после родов. Полный ответ после 4 курсов 3-месячной терапии 10 мг УПА и отсутствие роста миоматозных узлов во время беременности и после родов. Крупный передний узел диаметром около 4 см (желтая стрелка) полностью исчез в процессе лечения. Остались лишь маленькие интрамиометриальные узлы диаметром менее 1 см (синяя стрелка), которые не нарушали полость матки. Через несколько месяцев у пациентки произошло естественное зачатие, в ходе беременности увеличения узлов обнаружено не было. Контрольная МРТ была выполнена через 10 месяцев после родов и не показала роста миомы.

Пятьдесят две пациентки с симптоматической миомой матки были проспективно включены в исследования PEARL-II и PEARL-III в нашем учреждении, в соответствии со строгими критериями включения [2, 5], и получали терапию УПА (рис. 1). Данный отчет представляет собой ретроспективный анализ наступления беременностей и родов в этой группе из 52 пациенток. Десять женщин получали УПА по 5 мг в течение 3 месяцев (PEARL-II) [2], 42 женщины получали УПА по 10 мг в течение различных периодов времени – 3 месяца (n = 27), 6 месяцев (n = 2), 9 месяцев

(n = 7), 12 месяцев (n = 6) – в соответствии с протоколом PEARL-III [5]. 21 пациентка из этих 52 хотела забеременеть после завершения лечения, что и произошло. На рис. 1 представлено распределение пациенток.

Девятнадцати (90,5%) пациенткам из 21 после окончания терапии была проведена миомэктомия, в соответствии с протоколом.

Двум пациенткам не потребовалось проведения хирургического вмешательства в связи с практически полным исчезновением миоматозных узлов. Первая пациентка страдала меноррагией, вызванной миомой матки. На тот момент у нее не было желания забеременеть. При первой консультации объем матки был эквивалентен 10-недельной беременности (рис. 2).

Размер матки оценивали в неделях гестации, в соответствии с протоколом, принятым Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и регуляторными органами Европейского Союза (единицы измерения объема матки нельзя было ретроспективно менять на см<sup>3</sup>). Женщина получала терапию УПА четырьмя курсами по 3 месяца, в соответствии с протоколом PEARL-III [5]. В конце лечения остались лишь мелкие миоматозные узлы, вагинальный осмотр и МРТ показали нормальный объем матки (рис. 2B). При осмотре через 3 месяца после завершения лечения размеры миоматозных узлов остались неизменными. В соответствии с расширенным протоколом исследования PEARL-III, пациентке было предложено пройти еще один курс лечения УПА, поскольку у нее не было очевидного стремления к беременности. В первый день менструации она начала принимать УПА по 10 мг (ретроспективно, кровотечение, которое пациентка интерпретировала как менструальное, было на самом деле перiovуляторным). Она продолжала терапию в течение 36 дней. Во время первого планового обследования на раннем сроке была диагностирована беременность, и пациентка сразу же прекратила прием препарата.

Вторая пациентка (40 лет) страдала меноррагией и имела миоматозный узел диаметром 3 см, деформирующий полость матки (класс 2, согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства) [7]. У нее уже было двое детей, но она надеялась зачать еще раз. Было установлено, что субмукозный миоматозный узел исчез к концу лечения, и необходимость хирургического вмешательства потеряла актуальность.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Из 21 пациентки, желавшей зачать (рис. 1), 19 были прооперированы после терапии УПА: 11 – путем лапароскопии, 8 – лапаротомии. Двум пациенткам операцию не проводили.

Пятнадцать женщин (71%) забеременели, всего 18 беременностей. Из них 12 завершились рождением 13 здоровых младенцев, 6 – ранним выкидышем (у одной пациентки было 2 выкидыша) (рис. 1).

Шести пациенткам (29%) не удалось зачать. У этих женщин были провоцирующие факторы: у 3 – возраст старше 40 лет, у 1 – сопутствующий аденомиоз, у 2 – возраст старше

38 лет. Данные 15 беременных пациенток приведены в таблице. Их средний возраст составил 36,4 года (диапазон – 23–44 года), лишь одна пациентка была моложе 30 лет. Девять пациенток были первородящими, 4 имели выкидыши в анамнезе. Одна пациентка ранее перенесла лапаротомическую миомэктомию. У двух пациенток были выполнены другие гинекологические операции: у одной – сальпингэктомия, у другой – цистэктомия по поводу эндометриоза. Средний объем матки при скрининге был эквивалентен 10,8 недель беременности (диапазон – 7–16 недель). Количество хирургически удаленных миоматозных узлов было более 5 у 66% пациенток (10 из 15).

Тринадцать пациенток пытались зачать через 3 месяца после окончания терапии и забеременели в период от 3 до 14 месяцев после завершения лечения или операции (медиана – 10 месяцев). Две пациентки хотели забеременеть не сразу, а примерно через год. Беременность у них наступила через 8 и 10 месяцев соответственно (незащищенный половой акт).

В общей сложности в этой группе из 15 женщин наступило 18 беременностей. Из них 12 завершились рождением 13 здоровых младенцев (у одной пациентки были близнецы). Среди 11 пациенток еще одна родила близнецов, другая – двух здоровых детей (рис. 1).

Во время беременности одной пациентке с истмико-цервикальной недостаточностью были наложены швы на шейку матки; беременность протекала с положительной динамикой и завершилась родами в сроке 38 недель.

У плода матери, которая принимала УПА в течение 36 дней, в начале беременности *in utero* был поставлен диагноз эктопии правой почки. Никаких осложнений во время беременности отмечено не было, из-за фетальных проблем женщина была родоразрешена кесаревым сечением. Ренальная функция новорожденного была в норме. По заключению педиатра, дальнейшее лечение не требуется.

Три пациентки с презкламписией (ПЭ) были африканского этнического происхождения; их возраст составлял 35, 38 и 36 лет соответственно. У двоих в анамнезе уже была диагностирована гипертензия, а у третьей она развилась в начале беременности. Женщины с ПЭ родили, соответственно, в 29 недель, 36 недель + 5 дней и 36 недель (беременность близнецами). Все они родили путем кесарева сечения, младенцам оказана неонатальная помощь. Первая пациентка была младше остальных, но с наиболее тяжелой ПЭ. Она получала антигипертензивную терапию и в послеродовой период. Через 2 года после рождения первого ребенка ей удалось выносить вторую беременность до срока 38 недель без рецидива ПЭ. Средний срок родоразрешения составил 37 недель ± 4 дня (диапазон: 29–40 недель ± 6 дней). Одна пациентка родоразрешилась естественным путем, 7 проведено плановое кесарево сечение, остальным 4 – ургентное (3 – по поводу ПЭ, 1 – из-за состояния плода). Доношенные новорожденные пребывали с матерями без осложнений.

Увеличения миоматозных узлов во время беременности не произошло даже у женщин, которым не проводили хирургическое лечение после окончания терапии.

Ни в ранний, ни в поздний послеродовой период не было отмечено осложнений. Рецидивирования роста миоматозных узлов в последующем (в течение 2,5–6 лет) не наблюдалось. Одна пациентка, которой сейчас 40 лет, в 2008 году подверглась лапароскопической миомэктомии;

ТАБЛИЦА. ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК, ЗАБЕРЕМЕНЕВШИХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УПА, И ДАННЫЕ 12 ТЕКУЩИХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ

Показатель	Количество пациенток (n=15)
Возраст, лет	
<30	1
30–35	4
35–40	6
>40	4
Медиана (диапазон)	36,4 (23–44)
Объем матки (недель)	
<8	2
8–10	4
10–12	3
>12	6
Медиана (диапазон)	11 (7–16)
Бесплодие	9
Миомэктомия в анамнезе	1
Количество миоматозных узлов (по данным МРТ)	
1	3
1–5	2
>5	10
Проведено операций	13
Лапароскопия	8
Лапаротомия	5
Гистэроскопия	2 <sup>a</sup>
Количество беременностей	18
Спонтанные	12
ЭКО	6 <sup>b</sup>
Пациентки, доносившие беременность	12 <sup>c</sup>
Средний срок беременности (диапазон)	37 ± 4 (29–40 ± 6)
Осложнения	5
Истмико-цервикальная недостаточность	1
Презкламписия	3
Фибрилляция предсердий	1
Родоразрешение	
Кесарево сечение	11
Плановое	7
Ургентное	4
Влагалищные роды	1
Осложнения в послеродовом периоде	0
Преждевременные роды	3
Неонатальные осложнения	0
Фетальные мальформации	1 (эктопия правой почки)

<sup>a</sup> Двум пациенткам проведена гистэроскопия в связи с лапароскопической миомэктомией.

<sup>b</sup> Двум пациенткам проведена донация ооцитов по причине возрастного фактора.

<sup>c</sup> У одной пациентки родились близнецы, итого — 13 здоровых детей для всей когорты пациенток.



В ходе проведенного исследования с участием 21 пациентки с миомой матки после лечения УПА было зарегистрировано 18 беременностей; возобновления роста миомы матки во время беременности не наблюдалось

в 2010 году она родила после прохождения курса терапии УПА (5 мг, 3 месяца). Через 6 лет после операции произошел рецидив обильного менструального кровотечения в связи с тяжелым аденомиозом, что потребовало проведения гистерэктомии.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы впервые описали группу пациенток с наступлением беременности после лечения миомы матки УПА. У 2 пациенток из этой группы необходимость в операции после терапии потеряла актуальность благодаря отличной реакции на лечение.

Двадцать одна пациентка пыталась забеременеть, и 15-ти (71%) это удалось, всего 18 беременностей. 12 из этих 18-ти завершили рождением 13 здоровых младенцев, остальные 6 (18,33%) – ранним выкидышем. Мы хотим подчеркнуть, что все беременности, в том числе те, которые закончились выкидышем, произошли в период от 3 месяцев после окончания лечения и хирургического вмешательства.

Выкидыши могут быть связаны с возрастным фактором. И, действительно, средний возраст этих пациенток составил 38 лет. Женщина, у которой произошли 2 выкидыша, была старше 40 лет. Общеизвестно, что возраст является одним из главных факторов бесплодия и увеличивает риск выкидыша [8]. Кроме того, 3 из 6 выкидышей произошли после экстракорпорального оплодотворения, при котором вероятность выкидыша больше, чем при естественном зачатии [9].

Шесть беременностей были достигнуты путем экстракорпорального оплодотворения, в большинстве случаев выполнявшегося по причине возрастного фактора, но также и женщинам с многочисленными миоматозными узлами до операции и, следовательно, более высоким риском проблем с зачатием [10].

Средний интервал достижения беременности после окончания лечения составил 10 месяцев для пациенток, предпринявших соответствующие попытки непосредственно после завершения лечения или после операции. Женщины, перенесшие хирургическое вмешательство, предпочли выждать 3 месяца, прежде чем попытаться забеременеть, исходя из наличия рубцов на матке.

Тем не менее, в отношении оптимального временного интервала консенсус в литературе отсутствует [10–12]. Не представлено каких-либо доказательств того, что лапароскопия отличается от лапаротомии с точки зрения риска развития несостоятельности послеоперационных швов, а данных, чтобы оценить их влияние на частоту наступления беременности, недостаточно [13, 14].

В нашем исследовании не отмечено какого-либо существенного роста миоматоз-

ных узлов во время беременности (рис. 2С). Широко известно, что такой рост во время беременности связан с высоким уровнем прогестерона и высокой активностью прогестероновых рецепторов [10, 15, 16]. Кроме того, хорошо известно, что эстрогены оказывают существенное влияние на рост миоматозных узлов. Сочетанное действие эстрогена и прогестерона опосредовано факторами роста, цитокинами и хемокинами [17]. Апоптоз и устойчивое уменьшение размеров миомы, отмеченные после терапии УПА, могут объяснить отсутствие роста миоматозных узлов во время беременности, несмотря на высокий уровень циркуляции прогестерона [1, 2, 5].

У 11 из 12 беременных этой группы родоразрешение было проведено путем кесарева сечения, в том числе в 7 случаях в плановом порядке из-за наличия множественных глубоких рассечений миометрия. Рекомендации по ведению влагалищных родов после миомэктомии строго не определены, и даже если риск разрыва матки является низким, его последствия могут быть катастрофическими [12–14]. Мы рекомендуем кесарево сечение в случае нескольких глубоких разрезов или крупных миоматозных узлов после консультации хирурга [10–12, 14] и, конечно, предварительной серьезной и длительной подготовки. В четырех случаях кесарево сечение проводили urgently: 1 – в связи с состоянием плода, 3 – в связи с ПЭ.

Три родоразрешения произошли в виде преждевременных родов в связи с ПЭ. ПЭ является редким и тяжелым расстройством, в результате которого частота материнской заболеваемости и смертности, преждевременных родов, внутриутробной смерти и задержки внутриутробного роста у здоровых первородящих женщин колеблется в пределах от 2 до 7% [18]. Основными факторами риска являются многоплодная беременность, хроническая артериальная гипертензия, ПЭ в анамнезе, прегестационный сахарный диабет и уже существующая тромбофилия [19]. Две пациентки с ПЭ имели гипертензию в качестве основного фактора риска, у 2 был сахарный диабет. Трое были старше 35 лет, африканского происхождения. Терапия УПА не была связана с развитием ПЭ, так как артериальная гипертензия была диагностирована до начала лечения. Кроме того, одна женщина успешно достигла срока 38 недель при вынашивании второй беременности без развития ПЭ, принимая соответствующие антигипертензивные препараты [18, 19].

Как уже упоминалось, мы наблюдали лишь один случай аномалии плода у пациентки, которая начала новый курс лечения, уже будучи (неожиданно) беременной. У плода была диаг-

ностирована эктопия правой почки в области нижнего полюса левой почки. Почечная агенезия и эктопия считаются врожденными пороками развития, изолированными или связанными с другими пороками развития, также с хромосомными или нехромосомными синдромами [20]. Прием гормонального препарата матерью не мог оказать влияние на почечный морфогенез, который является саморегулирующимся и включает сложные молекулярные механизмы и регуляцию генов в течение эмбрионального периода [21, 22]. Кроме того, обзор беременностей после терапии мифепристоном (препарат для прерывания беременности) или УПА (для экстренной контрацепции) не показал наличия дополнительного риска врожденных аномалий [23, 24]. У новорожденного не было обнаружено аномалии функции почек и каких-либо признаков пузырно-мочеточникового рефлюкса. Команда неонатологов пришла к выводу, что терапия УПА не имела отношения к этой почечной аномалии.

СМПР, как известно, вызывают МПР-ассоциированные изменения эндометрия (РАЕСs), особенно при применении в течение длительного периода времени [4, 25]. Исследования РАЕСs во время и после лечения УПА показывают, что признаки таких изменений эндометрия наиболее часты (60%) в конце 3-месячной терапии, но этот эффект является обратимым по истечении нескольких месяцев, даже в случае долгосрочного интермиттирующего курса [1, 2, 4, 5]. Беременности, наступившие в этой группе пациенток, подтверждают полную обратимость изменений эндометрия до состояния, достаточного для имплантации бластоцисты: женщины, получавшие УПА, смогли зачать быстро и легко, даже при наличии других факторов бесплодия.

В течение длительного последующего наблюдения этих пациенток зафиксирован лишь 1 случай рецидива меноррагии в связи с тяжелым аденомиозом и последующей

гистерэктомией в 2014 году, через 4 года после рождения ребенка. Состояние остальных 14 пациенток оставалось стабильным, ни одной из них не потребовалась дальнейшая терапия или хирургическое вмешательство по поводу миоматозных узлов, в том числе тем, кто не подвергся операции. Частота рецидивов, таким образом, оказалась существенно ниже, чем частота рецидивирования после миомэктомии, которая рассчитывается как 40% на 4 года, согласно недавнему обзору [6]. Полученные данные полностью соответствуют выводам исследований PEARL-I, PEARL-II и PEARL-III, подтверждая устойчивый долгосрочный эффект после лечения УПА [1, 2, 5].

## ВЫВОДЫ

В статье приведены первые данные о наступлении беременностей у женщин после лечения УПА с частотой возникновения беременности 71% в группе пациенток, пожелавших зачать ребенка. Мы также впервые описываем беременности, возникшие после терапии УПА миомы матки у женщин, которые не подверглись в последующем оперативному вмешательству. Каких-либо материнских осложнений, связанных с лечением миомы матки, во время беременности обнаружено не было. Все младенцы родились здоровыми. Лишь один ребенок имел эктопию почки, но это не было связано с терапией УПА.

В большинстве случаев роды были выполнены путем операции кесарева сечения либо в связи с предыдущей операцией по поводу миомы матки, либо в чрезвычайных ситуациях по поводу ПЭ, а также из-за состояния плода. Ни одна пациентка не испытывала проблем, связанных с миомой матки во время беременности или после родов. Долгосрочное наблюдение до настоящего времени не выявило существенного увеличения миоматозных узлов у подавляющего большинства женщин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al. «Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery.» *N Engl J Med.*, 366(2012):409-20.
2. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baro' F. et al. «Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids.» *N Engl J Med.*, 366(2012):421-31.
3. Musallam K., Tamim H., Richards T., Spahn D.R., Rosendaal F.R., Habbal A. et al. «Preoperative anemia and post-operative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study.» *Lancet*, 378(2011):1396-407.
4. Williams A.R., Bergeron C., Barlow D.H., Ferenczy A. «Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate.» *Int J Gynecol Pathol*, 31(2012):556-69.
5. Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski T., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C. et al. «Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate.» *Fertil Steril*, 101(2014):1565-73.e1-18.
6. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. «With the advent of SPRMs, what is the place of myoma surgery in current practice?» *Fertil Steril*, 102(2014):640-8.
7. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. «The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding.» *Int J Gynaecol Obstet*, 113(2011):1-2.
8. te Velde E., Pearson P. «The variability of female reproductive ageing.» *Hum Reprod Update*, 8(2002):141-54.
9. Ferraretti A.P., Goossens V., Kupka M., Bhattacharya S., de Mouzon J., Castilla J.A. et al. «Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE.» *Hum Reprod*, 28(2013):2318-31.
10. Donnez J., Jadoul P. «What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?» *Hum Reprod*, 17(2002):1424-30.
11. Kayem G., Raiffort C., Legardeu H., Gavard L., Mandelbrot L., Girard G. et al. «Specific particularities of uterine scars and their impact on the risk of uterine rupture in case of trial of labor.» *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 41(2012):753-71.
12. Dubuisson J.B., Fauconnier A., Babaki-Fard K., Chapron C. «Laparoscopic myomectomy: a current view.» *Hum Reprod Update*, 6(2000):588-94.
13. Jin C., Hu Y., Chen X.C., Zheng F.Y., Lin F., Zhou K. et al. «Laparoscopic versus open myomectomy – a meta-analysis for randomized controlled trials.» *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 145(2009):14-21.
14. Kim M., Uhm Y., Kim J., Jee B.C., Kim Y.B. «Obstetrics outcomes after uterine myomectomy: laparoscopic versus laparotomic approach.» *Obstet Gynecol Sci*, 56(2013):375-81.
15. 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.

16. Islam M.S., Protic O., Stortoni P., Grechi G., Lamanna P., Petraglia F. et al. «Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma.» *Fertil Steril*, 100(2013):178-93.
17. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., Toti P., Tranquilli A.L., Petraglia F. et al. «Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options.» *J Clin Endocrinol Metab*, 98(2013):921-34.
18. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. «Pre-eclampsia.» *Lancet*, 365(2005):785-99.
19. Carritis S., Sibai B., Haultz J., Lindheimer M.D., Klebanoff M., Thom E. et al. «Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk.» *N Engl J Med.*, 388(1998):701-5.
20. Robson W., Leung A., Rogers R. «Unilateral renal agenesis.» *Adv Pediatr*, 42(1995):575-92.
21. Faa G., Gerosa C., Fanni D., Monga G., Zaffanello M., Van Eyken P. et al. «Review morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development.» *J Cell Physiol*, 227(2012):1257-68.
22. Chai O.H., Song C.H., Park S.K., Kim W., Cho E.S. «Molecular regulation of kidney development.» *Anat Cell Biol.*, 46(2013):19-31.
23. Bernard N., Elefant E., Carlier P., Tebacher M., Barjihoux C.E., Bos-Thompson M.A. et al. «Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study.» *BJOG*, 120(2013):568-74.
24. Gemzell-Danielsson K., Rabe T., Cheng L. «Emergency contraception.» *Gynecol Endocrinol*, 29(2013):1-14.
25. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L., Ferenczy A., Glant M., Merino M. et al. «The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators.» *Mod Pathol*, 21(2008):591-8.

### ПЕРШЕ ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО НАСТАННЯ 18 ВАГІТНОСТЕЙ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ МІОМИ МАТКИ УЛІПРИСТАЛУ АЦЕТАТОМ

**Mathieu Luycckx**, д. мед. н., відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

**Jean-Luc Squifflet**, д. мед. н., відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

**Pascale Jadoul**, д. мед. н., відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

**Rafaella Votino**, д. мед. н., відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

**Marie-Madeleine Dolmans**, д. мед. н., відділення гінекології, Університетська клініка Сен-Люк; Центр досліджень в області гінекології, Інститут експериментальних і клінічних досліджень, Католицький університет Лувена, Брюссель, Бельгія

**Jacques Donnez**, д. мед. н., Товариство з вивчення безпліддя, Брюссель, Бельгія

**Мета дослідження:** вивчити частоту настання вагітності після терапії міоми матки уліпристалу ацетатом (УПА).

**Дизайн:** ретроспективний аналіз групи з 52 пацієнок, проспективно включених у дослідження PEARL-II і PEARL-III (The PGL4001 (ulipristal acetate) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata).

**Заклад:** академічна клініка.

**Пацієнтки:** 21-а з 52-х хотіла завагітніти після завершення лікування.

**Втручання:** відсутні.

**Критерії оцінки:** показники настання вагітності і народжуваності.

**Результати:** 21 пацієнтка бажала завагітніти, 15-м (71%) з них це вдалося. Всього зареєстровано 18 вагітностей, з яких 12 завершилися народженням 13 здорових дітей, решта 6 завершилися раннім викиднем. Відновлення росту міоми матки під час вагітності не спостерігалось.

**Висновок:** це перше повідомлення про вагітності, що наступили після лікування УПА. Наші дані підтверджують стійкий довгостроковий ефект після терапії УПА (Fertil Steril®, 2014, Американське товариство репродуктивної медицини [American Society for Reproductive Medicine], 2014).

**Ключові слова:** міома матки, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, уліпристалу ацетат, вагітність.

### FIRST SERIES OF 18 PREGNANCIES AFTER ULIPRISTAL ACETATE TREATMENT FOR UTERINE FIBROIDS

**Mathieu Luycckx**, M.D., Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; Brussels, Belgium

**Jean-Luc Squifflet**, M.D., Ph.D., Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; Brussels, Belgium

**Pascale Jadoul**, M.D., Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; Brussels, Belgium

**Rafaella Votino**, M.D., Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; Brussels, Belgium

**Marie-Madeleine Dolmans**, M.D., Ph.D., Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc; Pole de Recherche en Gynecologie, Institut de Recherche Experimentale et Clinique, Universite Catholique de Louvain; Brussels, Belgium

**Jacques Donnez**, M.D., Ph.D., Societe de Recherche pour l'Infertilite, Brussels, Belgium

**Design:** Retrospective analysis of a series of 52 patients prospectively included in the PGL4001 (ulipristal acetate) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARL) II and III trials.

**Setting:** Academic hospital.

**Patient(s):** Among the 52 patients, 21 wished to conceive upon treatment completion.

**Intervention(s):** None.

**Main Outcome Measure(s):** Pregnancy rate and live birth rate.

**Result(s):** Twenty-one patients attempted to get pregnant, among whom 15 (71%) succeeded, totaling 18 pregnancies. Among these 18 pregnancies, 12 resulted in the birth of 13 healthy babies and 6 ended in early miscarriage. No regrowth of fibroids was observed during pregnancy.

**Conclusion(s):** We report the first series of pregnancies achieved after UPA treatment. Our data confirm a sustained long-term effect after UPA therapy. (Fertil Steril®, 2014. by American Society for Reproductive Medicine).

**Key words:** Fibroids, selective progesterone receptor modulators (SPRMs), ulipristal acetate, pregnancy.