

Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста

А.В. Козаченко^{✉1}, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

З.В. Ревазова², ORCID: 0000-0002-5466-2881, e-mail: atias@bk.ru

Л.В. Адамян^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanteila@gmail.com

Т.А. Демур³, ORCID: 0000-0002-6946-6146, e-mail: demura-t@yandex.ru

Н.В. Зайцев¹, ORCID: 0000-0003-3134-1273, e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Цель: оценка эффективности и безопасности применения улипристала ацетата (УА) у больных миомой матки перед хирургическим лечением.

Материал и методы исследования: в исследование включено 78 больных миомой матки репродуктивного возраста с обильными маточными кровотечениями и анемией, подвергшихся лапароскопической миомэктомии. Пациентки разделены на 2 группы: первая – 43 женщины, получавшие перед операцией улипристала ацетат ежедневно по 5 мг в течение 3 месяцев, и вторая – 35 больных без лечения улипристалом. Был проведен сравнительный анализ между группами клинико-лабораторных данных, патоморфологических изменений в узлах миомы и эндометрия, отдаленных результатов лечения.

Результаты: Вследствие терапии УА у всех больных первой группы прекратились маточные кровотечения, размеры узлов миомы уменьшились на 25% по данным визуальной диагностики, содержание гемоглобина нормализовалось без приема железосодержащих препаратов. Продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери были меньше в первой группе больных в сравнении с таковыми показателями во второй группе.

Выводы: применение улипристала ацетата для предоперационной подготовки больных миомой матки репродуктивного возраста, страдающих маточными кровотечениями и анемией, является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: миома матки, улипристала ацетат, маточные кровотечения, анемия, миомэктомия

Для цитирования: Козаченко А.В., Ревазова З.В., Адамян Л.В., Демур Т.А., Зайцев Н.В. Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста. *Медицинский совет.* 2019;(13):29-35. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-29-35.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hormonal assessment of patients of reproductive age with uterine myoma for surgical treatment

Andrey V. Kozachenko^{✉1}, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

Zarina V. Revazova², ORCID: 0000-0002-5466-2881, e-mail: atias@bk.ru

Leyla V. Adamyan^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanteila@gmail.com

Tat'yana A. Demura³, ORCID: 0000-0002-6946-6146, e-mail: demura-t@yandex.ru

Nikon V. Zaitsev¹, ORCID: 0000-0003-3134-1273, e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Aim: To assess the efficacy and safety of ulipristal acetate (UA) use in uterine myoma patients before surgical treatment.

Material and methods: 78 patients of reproductive age with uterine bleeding and anemia, who underwent laparoscopic myomectomy, were included in the study. Patients were divided into two groups: the first group consisted of 43 women who received 5 mg of ulipristal acetate daily for 3 months before the operation and the second group consisted of 35 patients without ulipristal treatment. A comparative analysis was made between clinical laboratory data groups, pathomorphological changes in myoma and endometrial nodes, and long-term treatment results.

Results: As a result of UA therapy uterine bleeding stopped in all patients of the first group, the size of myoma nodes decreased by 25% according to visual diagnostics data, hemoglobin content normalized without iron-containing drugs. Duration of the operation and volume of intraoperative blood loss were less in the first group of patients in comparison with such parameters in the second group.

Conclusion: Use of ulipristal acetate for preoperative assessment of patients with uterine myoma of reproductive age suffering from uterine bleeding and anemia is effective and safe.

Keywords: uterine myoma, ulipristal acetate, uterine bleeding, anemia, myomectomy

For citation: Kozachenko A.V., Revazova Z.V., Adamyan L.V., Demura T.A., Zaytsev N.V. Hormonal assessment for surgical treatment of patients of reproductive age with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):29-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-29-35.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной мезенхимальной опухолью у женщин. Она встречается у 30–35% женщин репродуктивного возраста, достигая частоты 70–80% в возрастной группе до 50 лет [1]. Основные симптомы миомы матки проявляются в виде болей внизу живота, обильных менструаций, запоров, диспареунии. Среди больных, страдающих бесплодием и нуждающихся во вспомогательных репродуктивных технологиях, миома матки обнаруживается у 27% [2].

В настоящее время хорошо изучена роль эстрогенов и прогестерона в патогенезе миомы матки и является доказанным, что именно прогестерон оказывает основное воздействие на рост узлов миомы. Прогестерон осуществляет свою функцию опосредованно через рецепторы прогестерона, количество которых значительно преобладает в узлах миомы в сравнении с миометрием.

Лечение миомы матки может быть как хирургическим, так и медикаментозным, направленным на снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови. Среди лекарственных препаратов, отвечающих этим требованиям, преобладают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

Значительное место в медикаментозном лечении миомы матки отводится селективным модуляторам прогестероновых рецепторов [3–6], которые ранее преимущественно использовались для экстренной контрацепции, прерывания беременности, для лечения предменструального синдрома и во вспомогательных репродуктивных технологиях [7].

Улипристала ацетат (УА) является селективным модулятором прогестероновых рецепторов и оказывает непосредственное воздействие на миому матки, подавляя пролиферацию клеток и индуцируя в них апоптоз, что способствует значительному уменьшению размеров узлов миомы.

В литературе имеется значительное число публикаций о применении УА перед хирургическим органосохраняющим лечением миомы матки – миомэктомией как с использованием лапароскопии [8–10], так и резектоскопии [11, 12].

Следует отметить, что с апреля 2018 г. рекомендовано проводить мониторинг функции печени при приеме УА ввиду его возможного негативного воздействия на гепато-

билиарную систему на фоне имеющейся печеночной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности и безопасности приема УА было проведено исследование, включавшее 78 женщин в возрасте 24–45 лет с симптомной миомой матки, сопровождавшейся обильными маточными кровотечениями, анемизирующими больных. Первую группу составили 43 пациентки, получавшие перед проведением плановой органосохраняющей операции УА (Эсмия®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 5 мг непрерывно в течение 3 месяцев. Вторая группа состояла из 35 пациенток с миомой матки, подвергшихся плановому органосохраняющему лечению без предварительной медикаментозной терапии. Всем больным на догоспитальном этапе проводилось стандартное общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование; все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Применение УА в первой группе больных начиналось после проведения полного обследования: общеклинического, онкоцитологического исследования мазков с шейки матки, УЗИ и/или МРТ органов малого таза. Ввиду известного воздействия УА на эндометрий [13] всем пациенткам в первой группе выполнялась пайпель-биопсия эндометрия до лечения и через 6 месяцев после терапии УА.

Ни у одной пациентки, принимавшей в течение 3 месяцев УА, не было отмечено патологических изменений со стороны печени.

Всем больным миомой матки была выполнена лапароскопия, миомэктомия, гистероскопия, выскабливание слизистой полости матки, при подслизистом расположении узлов – резектоскопическое их удаление. Показаниями для хирургического органосохраняющего лечения во всех случаях было наличие множественной миомы тела матки, сопровождающейся обильными маточными кровотечениями и болевым синдромом.

После операции проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование узлов миомы и эндометрия в обеих группах больных по стандартной методике. С помощью иммуногистохимического метода определялась экспрессия в тканях рецепторов эстрогенов- α , рецепторов прогестерона, маркера пролиферации Ki-67, p16, TGF- β , PTEN, VEGF. Степень экспрессии

рецепторов стероидных гормонов оценивали по количеству и интенсивности окрашенных ядер клеток лейомиомы: до 80 клеток – низкая экспрессия, 80–140 – умеренная, 141–300 – выраженная экспрессия.

Была выполнена сравнительная оценка клинико-лабораторных данных между группами, были проанализированы особенности операции, течение послеоперационного периода, был проведен сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических изменений в узлах миомы и эндометрия.

Статистический анализ данных был выполнен с применением программ MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0. Достоверность различий между двумя группами определялась с использованием критериев Стьюдента, непараметрического анализа по Манну – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст больных в исследуемых группах не различался, также основной жалобой в обеих группах было обильное маточное кровотечение. Содержание гемоглобина до лечения в обеих группах больных было $94,3 \pm 12,7$ г/л в первой группе и $101,5 \pm 8,7$ г/л во второй. Помимо этого, у большинства больных отмечалось снижение гематокрита ниже 36%, а у более половины женщин – снижение содержания ферритина.

При обследовании пациенток обеих групп с использованием методов визуальной диагностики по данным УЗИ органов малого таза преобладала множественная миома тела матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов, при этом патологических изменений в эндометрии выявлено не было.

У всех пациенток первой группы ни в одном случае при гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия не было выявлено патологических изменений.

В ходе анализа действия УА в первой группе больных было выявлено, что уже в течение первого месяца терапии происходила остановка маточных кровотечений (в среднем через $5,3 \pm 1,12$ дней от начала лечения). Была отмечена также положительная динамика в содержании гемоглобина в первой группе – его уровень достиг нормативных значений к окончанию медикаментозной терапии у всех пациенток и составил в среднем $123,4 \pm 11,2$ г/л, что статистически достоверно выше исходных показателей ($p < 0,01$). Помимо этого, свидетельством купирования анемического синдрома у больных первой группы без приема железосодержащих препаратов было достоверное увеличение содержания ферритина в среднем с $30 \pm 12,3$ до $73,2 \pm 19$ мкг/л ($p < 0,01$).

По данным визуальных методов неинвазивной диагностики (УЗИ и МРТ органов малого таза без контрастного усиления) размер доминантных узлов миомы уменьшился у большинства пациенток в среднем на 25%, при этом наибольшие изменения отмечались в узлах с центрипетальным ростом. При использовании этих же методов визуальной диагностики было определено, что толщина эндометрия у 95% больных не превышала нормативные значения после терапии УА и составила с среднем $0,9 \pm 0,4$ см.

Из побочных эффектов терапии УА преобладали головные боли – у 6 пациенток (14%), болезненность молочных желез – у 4 (9,3%). Ни у одной больной не было жалоб на приливы и эмоциональную лабильность.

Таким образом, предоперационное применение УА у больных миомой матки в сочетании с маточными кровотечениями продемонстрировало высокую клиническую эффективность при минимальных побочных действиях.

В ходе анализа особенностей хирургического вмешательства у больных миомой матки было выявлено достоверное уменьшение как продолжительности самой операции ($p = 0,043$), так и объема интраоперационной кровопотери ($p = 0,021$) в группе пациентов, принимавших УА перед операцией, в сравнении с больными без предоперационного медикаментозного лечения. Полученные клинические данные совпадают с имеющимися в современной литературе [14]. Кроме этого, в первой группе пациенток была отмечена тенденция к снижению послеоперационного пребывания их в стационаре по сравнению с больными второй группы.

Ни в одном случае миомэктомии в обеих группах не было технических сложностей с энуклеацией узлов, однако при некоторых операциях при больших размерах узлов миомы отмечалась «стертость» границ между неизменным миометрием и тканью узла миомы. Преимущественно узлы миомы имели плотноэластическую консистенцию, однако среди больных, получавших перед операцией УА, в 35% отмечалась мягковатая консистенция узлов, что, по-видимому, объясняется вторичным отеком ткани.

Изучая результаты лечения с использованием УА, частоту рецидива миомы матки, было выявлено, что через полгода после операции узлы миомы визуализировались по данным УЗИ у 11% женщин первой группы и у 28,1% женщин второй группы ($p = 0,047$). Обнаруженные узлы не сопровождалась какой-либо клинической симптоматикой и не требовали лечебных мероприятий. Приведенные данные не позволяют точно оценить частоту рецидива миомы матки, так как выявленные по УЗИ узлы, вероятно, уже существовали к моменту операции и не были обнаружены и удалены во время хирургического лечения.

Особо следует подчеркнуть, что в изученной группе пациенток с миомой матки после проведенной терапии УА у 3 женщин было отмечено не только уменьшение размеров узлов миомы на 30%, но и их миграция из полости матки в миометрий. Учитывая настойчивое желание женщин реализовать детородную функцию в ближайшее время, хирургическое лечение у них не проводилось. Пациентками был проведен повторный курс УА с дополнительным уменьшением размеров узлов миомы на 15%. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе, которые позволяют заключить, что после приема больными миомой матки УА, особенно в течение нескольких курсов, у них появляется возможность отсрочить или избежать оперативного лечения [15].

Однако в единичных наблюдениях ($n = 2$) была выявлена противоположная ситуация, когда межмышечные узлы с центрипетальным ростом, уменьшаясь в размерах под действием УА, «выдавливались» в полость матки и становились подслизистыми 1 или 0 типа.

При гистологическом исследовании операционного материала у больных первой группы были отмечены следующие доброкачественные обратимые изменения эндометрия, ассоциированные с приемом селективного модулятора рецепторов прогестерона – PAEC (progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [16, 17]. В эндометрии преобладали извитые железы, часть из них со звездчатым просветом, часть – кистозные, с очагами скученности. В строме эндометрия присутствовали очаги фиброза с толстостенными сосудами, стромальные клетки имели вытянутую форму, образуя вокруг желез фигуры «водоворотов». Преимущественно эндометриальные железы были кистозно расширены, с уплотнением стромы, сосуды были расширены, имели истонченную стенку, отмечалась низкая экспрессия Ki-67, сохранение экспрессии PTEN, снижение экспрессии VEGF, а также снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона. Из этого следует, что в эндометрии УА оказывает смешанное действие, что и обуславливает выявленный лекарственный патоморфоз.

В ткани лейомиомы наблюдались очаги гиалиноза стромы в сочетании с участками с рыхлой и отечной стромой со сниженной клеточностью, отдельные клетки имели причудливую форму с полиморфным одним или несколькими ядрами. Помимо этого, отмечалось развитие гиалиноза и склероза стромы узлов миомы, апоптоз и дистрофия лейомиоцитов, повышение в них экспрессии p16 на фоне значительного снижения экспрессии Ki-67, трофические расстройства в узлах, проявляющиеся склерозом сосудистой стенки и снижением экспрессии VEGF и TGF- β . Выявленные в узлах миомы изменения после лечения УА отражают его блокирующее действие на рецепторы прогестерона.

При анализе репродуктивной функции у пациенток изученных групп через 3 года после операции не было выявлено значимых различий в частоте наступления беременности как у получавших лечение УА, так и без медикаментозной терапии – 8 (из 29) и 7 (из 24) соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, НЕ ВОШЕДШИЕ В ИССЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ

Клиническое наблюдение №1

Пациентка И. 32 лет, беременности не было, миома матки в течение 6 лет с отмеченным ростом, жалобами на боли внизу живота, учащенное мочеиспускание. Суммарные размеры матки, деформированной множеством узлов миомы, 21–22 недели беременности. Перед плановой операцией в течение 3 месяцев непрерывный прием препарата УА в дозе 5 мг, на фоне которого отмечено суммарное увеличение размеров матки до 28 недель беременности за счет выраженного отека узлов миомы и миометрия.

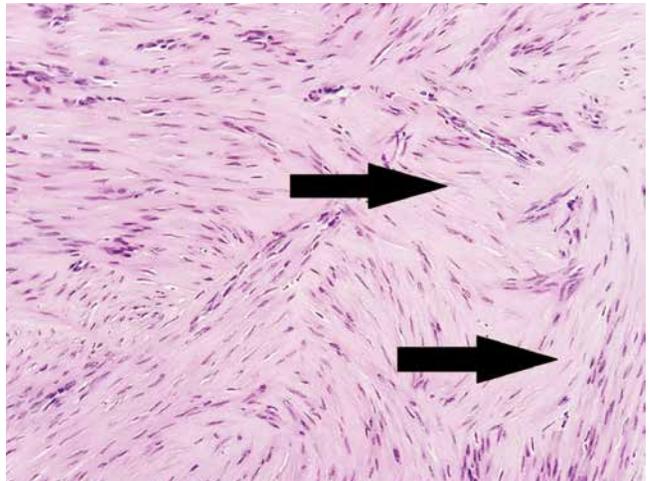
Выполнена срединная лапаротомия с обходом пупка слева, миомэктомия без вскрытия полости матки, реинфузия аутоэритроцитов. Интраоперационно: матка деформирована узлами миомы, суммарными размерами до 28 недель беременности, наибольшие узлы по передней

стенке 7,0 см, 8,0 см и 12 см в диаметре. Всего удалено 36 узлов миомы через 7 разрезов, во время операции отмечался отек миометрия, отсутствие четких границ между узлами миомы и миометрием.

Гистологическое исследование: множественная лейомиома тела матки с явлениями лекарственного патоморфоза в виде апоптоза, атрофии и жировой дистрофии лейомиоцитов, с очагами гиалиноза в строме, а также ткань простой лейомиомы без явлений лекарственного патоморфоза, в которой обнаруживаются сосуды с зонами роста. Были выявлены и другие морфологические изменения, представленные на рисунках 1 и 2.

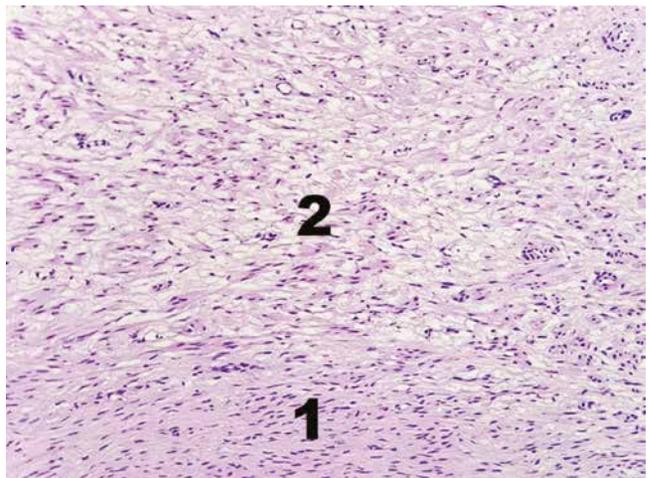
В послеоперационном периоде проводилась дополнительная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 6 месяцев с последующим использо-

- **Рисунок 1.** Фрагмент лейомиомы матки с гиалинозом стромы
- **Figure 1.** Fragment of uterine leiomyoma with stromal hyalinosis



Очаги гиалиноза указаны стрелками
Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 20х

- **Рисунок 2.** Фрагмент лейомиомы матки с обедненной стромой
- **Figure 2.** Fragment of uterine leiomyoma with depleted stroma



1 – участок опухоли обычного строения; 2 – участок опухоли со сниженной клеточностью. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 20х

ванием вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности.

Данное клиническое наблюдение является казуистическим и отражает степень патологических изменений как в самих узлах лейомиомы, так и в окружающем их миометрии при больших размерах опухоли, ее быстром росте и мультифокальном процессе у молодой женщины. Выраженный отек узлов и миометрия, по-видимому, был естественным этапом лекарственного патоморфоза. Этот отек является обратимым, и после его исчезновения даже наблюдается более выраженное уменьшение размеров узлов. Следовательно, хирургическое лечение у таких больных следует выполнять после первой менструации, наступившей по окончании медикаментозного лечения. Терапевтический эффект от предоперационной медикаментозной терапии сохраняется в течение как минимум полугода.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Б. 33 лет, в анамнезе 2 родов, миома матки в течение 4 лет, преобладали жалобы на обильные менструации со снижением гемоглобина до 82 г/л, боли внизу живота. По данным УЗИ: множественная миома тела матки с подслизистой локализацией одного из узлов до 4,5 см в диаметре, суммарные размеры матки до 11 недель беременности.

Перед плановой операцией прием УА по 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, на фоне приема препарата отмечено уменьшение размеров матки до 8–9 недель беременности, устранение анемии без приема препаратов железа.

Выполнена лапароскопия, миомэктомия без вскрытия полости матки (удалено 4 узла миомы), резектоскопия, удаление подслизистой миомы 1-го типа. Во время операции отмечен утолщенный эндометрий, отек тканей подслизистой миомы.

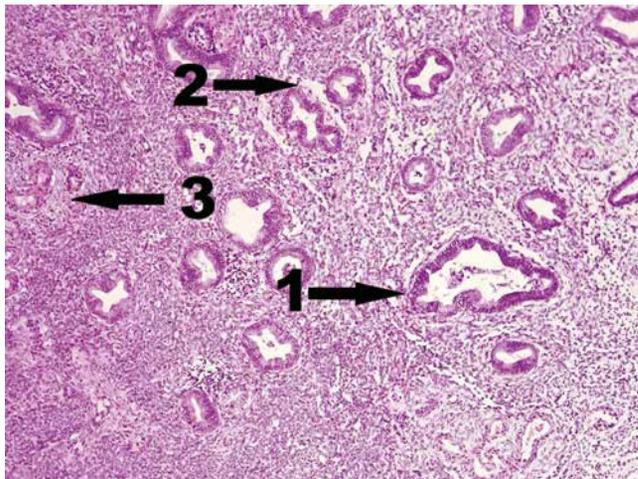
При гистологическом исследовании в эндометрии были выявлены изменения, связанные с приемом УА (рис. 3). В ткани лейомиомы преобладали гиалиноз и отек стромы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, медикаментозная подготовка УА к миомэктомии у женщин репродуктивного возраста целесообразна в случаях больших размеров опухоли, ее подслизистом расположении в сочетании с массивными

● **Рисунок 3.** Фрагмент эндометрия с изменениями, ассоциированными с модулятором рецепторов прогестерона

● **Figure 3.** Endometrial fragment with changes associated with progesterone receptor modulator



1 – кистозно-расширенная железа; 2 – скученные железы со звездчатыми просветами; 3 – очаг фиброза с толстостенными сосудами. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 10х

маточными кровотечениями, анемизирующими пациентку. Она приводит к прекращению маточных кровотечений, повышению содержания гемоглобина даже без приема железосодержащих препаратов, уменьшению размеров узлов миомы, а иногда – их миграции в толщу стенки матки.

Из полученных патоморфологических данных следует, что вследствие терапии УА у больных миомой матки репродуктивного возраста как в узлах миомы, так и в эндометрии снижается пролиферативная активность и ангиогенез, усиливается апоптоз.

Применение данного лечебного подхода позволяет облегчить выполнение органосохраняющей операции с помощью малоинвазивных доступов со снижением продолжительности хирургического вмешательства и уменьшением интраоперационной кровопотери, а в ряде случаев и снизить риск рецидива миомы матки. В единичных наблюдениях предоперационная терапия УА позволяет не только отсрочить операцию, но и избежать ее.

Поступила / Received 13.08.2019
Отрецензирована / Review 04.09.2019
Принята в печать / Accepted 05.09.2019

Список литературы

- Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., Pinn V.W., Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):309-333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
- Whinott R.M., Vaught K.C.C., Segars J.H. The effect of uterine fibroids on infertility: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):523-532. doi: 10.1055/s-0037-1607295.
- Козаченко А.В., Ревазова З.В., Адамян Л.В., Демуря Т.А. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией. *Медицинский совет*. 2017;(13):8-14. doi:10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.
- Ревазова З.В., Адамян Л.В., Козаченко А.В. Результаты комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, сопровождающейся меноррагиями. *Акушерство и гинекология*. 2016;(9):94-100. doi: 10.18565/aig.2016.9.94-100.
- Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. (ред). Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. Режим доступа: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnyye-pravovyye-dokumenty/klinal_protokols/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf.
- Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids.

- Biol Reprod.* 2017;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094.
- Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2014;(10):683-684. doi: 10.3109/09513590.2014.950647.
 - Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
 - Luketic L., Shirreff L., Kives S., Liu G., El Sogy R., Leyland N., Solnik M.J., Murji A. Does ulipristal acetate affect surgical experience at laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;(5):797-802. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.025.
 - De Milliano I., Twisk M., Ket J.C., Huirne J.A., Hehenkamp W.J. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186158. doi: 10.1371/journal.pone.0186158.
 - Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(3):390-395. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.002.
 - Murji F., Wais M., Lee D., Pham A., Tai M., Liu G. A multicenter study evaluating the effect of ulipristal acetate during myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):514-521. doi: 10.1016/j.jmig.2017.10.016.
 - De Milliano I., Van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;(214):56-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
 - Mallik R., Oxley S., Odejinmi F. The use of ulipristal acetate (Esmya) prior to laparoscopic myomectomy: help or hindrance? *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(2):62-66. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_79_18
 - Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1439-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myoma+migration%3A+an+unexpected+effect%22+with+Ulipristal+acetate+treatment>.
 - Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
 - Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R., Shaw G., Williams A.R., Saunders P.T., Critchley H.O. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod.* 2017;32(3):531-543. doi: 10.1093/humrep/dew359.

References

- Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., Pinn V.W., Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update.* 2014;20(3):309-333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
- Whinott R.M., Vaught K.C.C., Segars J.H. The effect of uterine fibroids on infertility: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):523-532. doi: 10.1055/s-0037-1607295.
- Kozachenko A.V., Revazova Z.V., Adamyan L.V., Demura T.A. Clinical and morphological rationale for the ulipristal acetate pre-operation treatment before organpreserving operations in myomas uterus patients with the intrauterine bleeding and anaemia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(13):8-14. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.
- Revazova Z.V., Adamyan L.V., Kozachenko A.V. Results of combination treatment in reproductive-aged patients with hystero-myoma accompanied by menorrhagias. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(9):94-100. (In Russ) doi:10.18565/aig.2016.9.94-100.
- Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S. (ed.). *Uterine myoma: diagnostics, treatment and rehabilitation [Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация]*. Clinical recommendations (treatment protocol). 2015. (In Russ.) Available at: https://www.minzdrav.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinicheskii_protokols/%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf.
- Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod.* 2017;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094.
- Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2014;(10):683-684. doi: 10.3109/09513590.2014.950647.
- Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
- Luketic L., Shirreff L., Kives S., Liu G., El Sogy R., Leyland N., Solnik M.J., Murji A. Does ulipristal acetate affect surgical experience at laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;(5):797-802. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.025.
- De Milliano I., Twisk M., Ket J.C., Huirne J.A., Hehenkamp W.J. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186158. doi: 10.1371/journal.pone.0186158.
- Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(3):390-395. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.002.
- Murji F., Wais M., Lee D., Pham A., Tai M., Liu G. A multicenter study evaluating the effect of ulipristal acetate during myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):514-521. doi: 10.1016/j.jmig.2017.10.016.
- De Milliano I., Van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;(214):56-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
- Mallik R., Oxley S., Odejinmi F. The use of ulipristal acetate (Esmya) prior to laparoscopic myomectomy: help or hindrance? *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(2):62-66. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_79_18
- Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1439-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myoma+migration%3A+an+unexpected+effect%22+with+Ulipristal+acetate+treatment>.
- Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
- Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R., Shaw G., Williams A.R., Saunders P.T., Critchley H.O. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod.* 2017;32(3):531-543. doi: 10.1093/humrep/dew359.

Информация об авторах:

Козаченко Андрей Владимирович, профессор РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: andreykozachenko@list.ru

Ревазова Зарина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: atias@bk.ru

Адамьян Лейла Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Заслуженный деятель науки РФ, главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 14 e-mail: adamyanleila@gmail.com

Демурa Татьяна Александровна, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: demura-t@yandex.ru

Зайцев Никон Владимирович, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

Information about the authors:

Andrey V. Kozachenko, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: andreykozachenko@list.ru

Zarina V. Revazova, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: atias@bk.ru

Leyla V. Adamyan, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Science, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia e-mail: adamyanleila@gmail.com

Tat'yana A. Demura, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: demura-t@yandex.ru

Nikon V. Zaitsev, Pathologist, Anatomic Pathology Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com