

## Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристала ацетатом

Н.М. ШАМУГИЯ<sup>1</sup>, М.М. СОНОВА<sup>1</sup>, Л.В. АДАМЯН<sup>1</sup>, О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ<sup>2</sup>, О.Н. ЛОГИНОВА<sup>1</sup>,  
А.В. ЛАСКЕВИЧ<sup>1</sup>, Н.В. ДОНСКОВА<sup>1</sup>, Т.Д. АЛИЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО; <sup>2</sup>Кафедра патологической анатомии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Москва, Россия

**Цель исследования** — оптимизировать тактику ведения пациенток с миомой матки с использованием в качестве предоперационной подготовки улипристала ацетата (УА).

**Материал и методы.** Обследованы 65 женщин в возрасте от 35 до 45 лет с симптомной миомой матки. 25 пациенток получали 13-недельное лечение УА в суточной дозе 5 мг, 30 женщин — агонисты-ГнРГ (бусерелина ацетат) в дозе 3,75 мг внутримышечно 3 раза с интервалами в 28 дней. В качестве контроля были использованы данные 10 пациенток, которые предпочли проведение операции без предварительного гормонального лечения. Всем была проведена операция миомэктомии или гистерэктомии.

**Результаты.** В сравнении с инъекциями а-ГнРГ улипристала ацетат способствовал остановке маточного кровотечения, коррекции анемии и уменьшению размеров миомы. В клетках лейомиом, подвергнутых воздействию улипристала ацетата до операции, отмечали значительно более высокую частоту возникновения апоптоза в сравнении с лейомиомами пациенток, получавших лечение а-ГнРГ и лейомиомами без предоперационного гормонального лечения.

**Выводы.** УА в дозировке 5 мг в сутки более эффективен, чем инъекции бусерелина ацетата 1 раз в месяц у пациенток с симптомной миомой матки в качестве предоперационной подготовки.

*Ключевые слова:* миома матки, улипристала ацетат, агонисты ГнРГ, апоптоз.

## Control of bleeding, reduce the size of fibroids and reversible changes in the endometrium after ulipristal acetate treatment

N.M. SHAMUGIYA<sup>1</sup>, M.M. SONOVA<sup>1</sup>, L.V. ADAMYAN<sup>1</sup>, O.V. ZAYRATYANTS<sup>2</sup>, O.N. LOGINOVA<sup>1</sup>, A.V. LASKEVICH<sup>1</sup>,  
N.V. DONSKOVA<sup>2</sup>, T.D. ALIEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Reproductive Medicine and Surgery; <sup>2</sup>Department of Pathological Anatomy, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, 127473

**Objective.** To optimize the management of patients with uterine myoma using ulipristal acetate (UA) for preoperative preparation.

**Material and methods.** 65 patients aged 35—45 years old with symptomatic uterine myoma received UA for 13 weeks ( $n=25$ ), agonists GnRH for 3 months ( $n=30$ ) or had no preoperative preparation ( $n=10$ ). All women had surgery.

**Results.** UA inhibits the proliferation and induces apoptosis of leiomyoma cells. It also modulates the expression of vascular endothelial growth factors and hormone receptors, modulates extracellular matrix breakdown in leiomyoma cells but not in myometrial cells. Uterine bleeding was rapidly controlled by UA. Approximately half of patients in UA group had amenorrhea after first 6 days of treatment. Furthermore, uterine bleeding was controlled significantly more rapidly in UA patients than in Buserelin acetate group.

**Conclusion.** UA 5 mg/day is more effective than Buserelin acetate as preoperative preparation in patients with symptomatic uterine myoma.

*Key words:* leiomyoma, ulipristal acetate, GnRH agonists, apoptosis.

Несмотря на то что миоме матки, как одному из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы, посвящено немало монографий, статей и диссертационных работ, она до сих пор привлекает внимание многих специалистов в области медицины. Миома матки — доброкачественное моноклональное гормональнозависимое новообразование из гладкомышечных клеток миометрия. Миома матки представляет собой наиболее распространенную форму доброкачественных гинекологических опухолей и возникает у 20—40% женщин репродуктивного возраста [6]. Истинная же заболеваемость значительно выше, так как только 20—50% па-

циенток с этой патологией имеют симптомы, обусловленные наличием опухоли [1]. По данным НЦА-ГиП им. В.И. Кулакова (2013 г.), за период 1991—2012 гг. было произведено 6089 миомэктомий и гистерэктомий, из них 81,1% лапароскопическим доступом, 14,2% — гистерорезектоскопическим и 4,8% — лапаротомическим. В Европе 300 000 хирургических вмешательств в год связаны с миомой матки [2, 8].

Миому матки принято считать гормональнозависимой опухолью миометрия. Чаше миома возни-

e-mail: msonova@mail.ru

кает в репродуктивном возрасте, когда отмечается высокая гормональная активность яичников, и часто регрессирует после установления менопаузы, когда быстро снижается уровень половых гормонов. Патология миомы матки на сегодняшний день остается изученной не полностью. Основным гормоном, оказывающим решающее значение в формировании и росте миомы матки, является прогестерон. Прогестерон значительно повышает экспрессию ингибитора апоптоза bcl-2 (основной маркер подавления апоптоза) в клетках миомы, и максимальная концентрация bcl-2 наблюдается именно в секреторную фазу. В то время как эстрогены лишь незначительно влияют на концентрацию этого протоонкогена. Следовательно, прогестерон способен влиять на рост миомы посредством блокирования апоптоза, что приводит к увеличению времени жизни клетки [20]. Иммуногистохимические исследования показали, что до 90% клеток лейомиомы матки экспрессируют активные рецепторы прогестерона. При терапии СМПП в эндометрии развиваются обратимые изменения, получившие название РАЕС (PRM — Associated Endometrial Changes) — изменения эндометрия, ассоциированные с использованием СМПП [10, 19]. Доказана безопасность и эффективность улипристала ацетата (УА) при подготовке больных с миомой матки к органосохраняющим операциям (миомэктомии и т.д.), причем в ряде наблюдений [12, 13] в связи с выраженной регрессией опухоли удается избежать хирургического вмешательства.

Молекулярно-биологические механизмы влияния УА на миому матки изучены главным образом *in vitro*. В культуре ткани опухолевых лейомиоцитов продемонстрированы подавление пролиферативной активности и индукция апоптоза [11]. На ограниченном клиническом материале показано, что курс терапии УА приводит к усилению апоптоза клеток лейомиомы в большей степени, чем а-ГнРГ [15].

Наше исследование проводилось на базе кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Цель исследования — оптимизировать тактику ведения пациенток с миомой матки с использованием в качестве предоперационной подготовки СМПП (улипристала ацетата).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование базировалось на обследовании 65 женщин с симптомной миомой матки (маточные кровотечения, постгеморрагическая анемия, наличие симптомов давления в малом тазу) в возрасте 35—45 лет. 25 пациенток получали 13-недельное лечение СМПП (улипристала ацетат) в суточной дозе 5 мг, 30 женщин а-ГнРГ (бусерелина ацетат) в дозе 3,75 мг внутримышечно 3 раза с интервалами в 28 дней. В качестве контроля мы использовали дан-

ные 10 пациенток, которые предпочли проведение операции без предварительного гормонального лечения. Впоследствии всем была проведена операция миомэктомии или гистерэктомии. Пациентки в полной мере были информированы обо всех известных преимуществах, недостатках и различиях между двумя вариантами лечения.

До проведения хирургического лечения пациенток всех групп с целью исключения гиперпластических процессов эндометрия была проведена пайпель-биопсия эндометрия. Лечение начиналось в течение первых 4 дней менструации.

В исследовании проводилось дооперационное стандартное обследование больных с интервалом 1 раз в месяц в течение 3 мес, а также послеоперационный контроль основных лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол), также проводился гинекологический осмотр, трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование, доплерография, магнитно-резонансная томография органов малого таза.

Критерии включения: пациентки позднего репродуктивного возраста с узлами миомы матки размером  $\geq 3$  см (по данным вагинального УЗИ); с типичными симптомами, связанными с миомой (меноррагия, наличие симптомов давления в малом тазу, постгеморрагическая анемия). Критерии исключения: общие размеры матки, превышающие 16-ю неделю беременности; наличие в анамнезе хирургических операций на матке, указания в анамнезе на заместительную гормональную терапию и гормональную контрацепцию или другое гормональное лечение в течение последнего месяца до начала исследования; воспалительные заболевания органов малого таза; гиперплазия эндометрия; злокачественные новообразования; тяжелая хроническая экстрагенитальная патология; отказ пациенток от участия в исследовании. Все пациентки подписали информированное согласие.

Критерии оценки эффективности включали характер кровотечения, изменение размеров матки и миоматозных узлов по сравнению с исходными показателями (на основании данных ультразвукового исследования, проводившегося 1 раз в 4 нед, и данных МРТ органов малого таза, полученных до начала лечения и по окончании), также оценивались симптомы миомы матки и качество жизни до и после проводимой терапии. Уровни гемоглобина, гематокрита измерялись при каждом визите. Критерии оценки эффективности оценивались каждые 4 нед.

Маточные кровотечения оценивали с помощью Графической шкалы оценки менструальной кровопотери (pictorial bloodloss assessment chart — PBAC) [16, 17]. Менструальная кровопотеря оценивается от 0 до 500 баллов и более, при этом более высокие зна-

чения соответствуют более интенсивному кровотечению. Пациентки должны были фиксировать количество тампонов или прокладок, которые они использовали, а также интенсивность пропитывания их кровью. Пациенткам было необходимо заполнять РВАС ежедневно на протяжении всего курса лечения до 12 нед включительно. Количество баллов по шкале РВАС за 4 нед вычислялось суммированием ежедневных значений РВАС в течение 28 дней. Меноррагия определялась как количество баллов по шкале РВАС более 100 (в течение первых 8 дней менструального цикла), что соответствует кровопотере более 80 мл. Оценка 100 баллов по шкале РВАС была квалификационным критерием.

Критерием оценки безопасности являлось доказательство превосходства профиля побочных эффектов улипристала ацетата по сравнению с бусерелин ацетатом в отношении сывороточных уровней эстрадиола на 13-й неделе и процента пациенток с умеренными или выраженными приливами в ходе лечения. Частота и тяжесть неблагоприятных явлений, по данным спонтанных сообщений или выявленных с помощью общих вопросов, регистрировалась в специальных формах при каждом визите.

Толщина эндометрия и яичники оценивались методом ультразвукового исследования перед началом лечения, а также на 5-й, 9-й и 12-й неделях.

Проведено комплексное гистологическое, иммуногистологическое и морфологическое исследование 16 удаленных миом в ходе проведенных операций после курса терапии УА (основная группа) в сравнении с 10 лейомиомами — после операций у женщин без предоперационной гормональной терапии.

От 3 до 6 образцов ткани из разных участков лейомиомы, а также аспираты эндометрия, полученные после гормонального лечения, фиксировали в 10% нейтральном формалине и по общепринятой методике заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. В ходе иммуногистохимического исследования использовали 7 первичных моноклональных антител: к рецепторам эстрогенов (РЭ), рецепторам прогестерона (РП), маркеру пролиферации, ядерному белку Ki-67, маркеру митозов, ядерному белку фосфогистону H3, маркеру апоптоза, активной (расщепленной) каспазе-3, ингибитору апоптоза bcl-2, индуктору апоптоза Вах, (Leica, UK, «Cell Marque», США, «GeneTex», США). Применяли систему детекции Novolink Polymer Detection System (Leica, UK) со стандартным контролем.

Для оценки экспрессии Ki-67, фосфогистона H3 и активной каспазы-3 подсчитывали процент клеток с положительной реакцией (на 1000 клеток в 10 репрезентативных полях зрения при  $\times 400$ ). Результаты реакций с антителами к РЭ и РП, bcl-2 и Вах оценивали с помощью полуколичественного морфометри-

ческого метода, вычисляя коэффициенты экспрессии (КЭ) [18]. КЭ рассчитывали для каждого наблюдения по формуле:

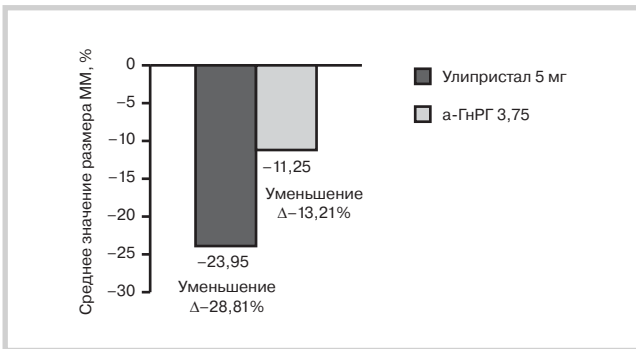
$$КЭ = \frac{\sum(Б \times П)}{100}$$
 где Б — интенсивность окраски в баллах (от 0 до 3), П — процент окрашенных ядер или клеток для каждого значения Б (изучали по 1000 клеток в 10 полях зрения с наиболее выраженной реакцией при  $\times 400$ ). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica for Windows v.6.0. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе схемы лечения способствовали уменьшению размеров максимальных миоматозных узлов, на 13-й неделе, в среднем, уменьшение составило 23,9% в группе получавших 5 мг улипристала ацетата, и 11,25% в группе получавших бусерелина ацетат (рис. 1). Также в группе УА отмечался случай наиболее выраженного уменьшения объема миоматозных узлов (68%). Например, пациентка Б., 35 лет, в анамнезе у которой были 2 беременности (самопроизвольный выкидыш — 2; Б-2; П — невынашивание). Размер матки 48×72×34 мм, 2 интрамуральных узла 38 и 25 мм. После лечения УА: размер матки 48×40×42 мм, узлы 12 и 10 мм. В связи со значительным уменьшением размеров узла показаний для оперативного лечения не было. Далее пациентка по собственному желанию продолжила прием УА еще 3 мес, ведется наблюдение. Также были выявлены 3 случая увеличения общих размеров матки и миоматозных узлов в ходе лечения УА. Все 3 случая характеризовались субсерозным расположением узлов миомы. По результатам гистологического исследования, в этих узлах выявлялось нарушение кровообращения с выраженным отеком стромы. В этих случаях происходило постишемическое увеличение узлов, что также было расценено как положительный результат лечения. Пациентка Ш., 46 лет. Из анамнеза: 3 родов, ранее без хирургических вмешательств; менометроррагия. Размер матки: 61×93×79 мм, субсерозный узел 75 мм, Hb — 87 г/л. Принимает УА по стандартной схеме, кровотечение остановлено на 4-й день. После лечения: размер матки 91×93×88 мм, субсерозный узел 85 мм, Hb — 100 г/л. Объем лечения: лапароскопия, пангистерэктомия (рис. 2).

Также вызывает интерес клинический случай. Пациентка К., 43 года, поступила в клинику по каналу Скорой помощи с жалобами на обильные кровяные выделения из половых путей.

Из анамнеза: обильные менструации последние 6 лет, Р-1 А-0. Лапароскопия, цистэктомия слева по поводу зрелой тератомы в 2011 г., ВМК (Мирена) с 2011 г. в связи с интрамуральным расположением двух узлов миомы (4 и 2 см) и аденомиозом. Гистеро-



**Рис. 1.** Средний % уменьшения размеров самых крупных миом на фоне лечения УА.

скопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки в марте 2013 г. Гистология: секреторный эндометрий. Жалобы: обильные болезненные менструации в течение 6 лет со снижением Hb до 90 г/л. Размер матки по УЗИ: 70×87×75 мм, из задней стенки узел — общий размер 44×41×42 мм, из передней стенки — узел 20 мм. Начало приема УА в дозе 5 мг ежедневно с 25.04.13, кровотечение остановлено на 3-й день. 15.05.13 поступила вновь с болевым синдромом и скудными кровянистыми выделениями из половых путей. По данным УЗИ — интерстициально-субмукозный узел (тип II) — заподозрена миграция узла в сторону полости матки. Учитывая заверченный репродуктивный план пациентки в возрасте 43 лет, с минимально инвазивной целью несмотря на размер узла (40 мм) запланирована и проведена гистерорезекция интерстициально-субмукозного узла типа II. В два этапа произведена резекция узла полностью. Заключение: в течение 20 дней приема препарата произошла миграция узла.

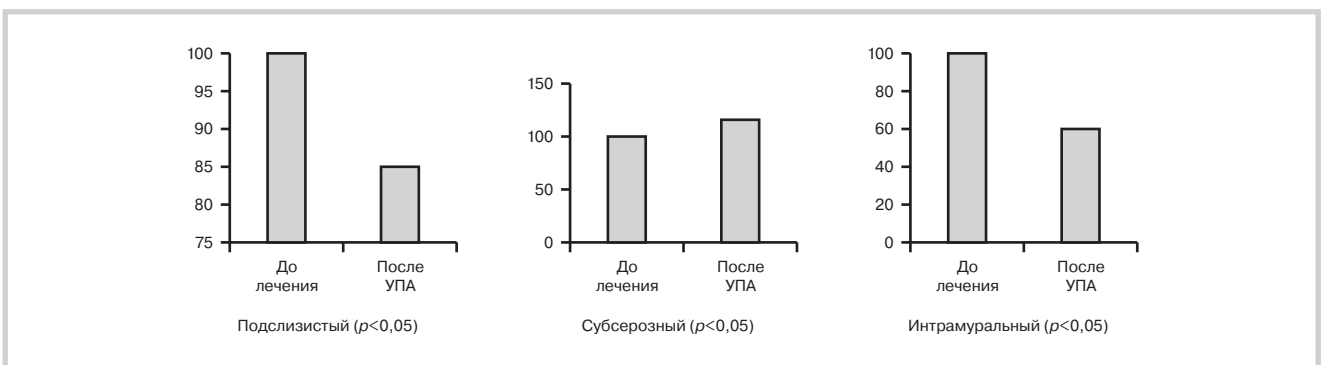
Аменорея была индуцирована быстрее у пациенток, получавших улипристала ацетат по сравнению с теми, кто получал бусерелина ацетат. Аменорея наступала в среднем в течение 6 дней при приеме УА, а-ГнРГ — 28 дней (рис. 3 и 4).

Процент пациенток, у которых на 13-й неделе был достигнут контроль над маточными кровотечениями (количество баллов по шкале РВАС <75 в течение предшествующих 4 нед), составил 98% в группе пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетата, и 79% в группе пациенток, получавших бусерелина ацетат. Менструация и овуляция восстанавливались через 1 мес после окончания лечения.

В обеих группах были продемонстрированы аналогичные улучшения показателей боли, качества жизни, а также уровней гемоглобина. Коррекция анемии через 3 мес (Hb >12,0 г/дл) — при приеме УА — 93,3%, а-ГнРГ — 62,5% (рис. 5).

На 13-й неделе медиана уровня эстрадиола составила 64 пг/мл (234 пмоль/л) в группе получавших 5 мг улипристала ацетата, однако в группе получавших бусерелина ацетат, произошло снижение до постменопаузальных уровней — 25 пг/мл (92 пмоль/л). Процент пациенток, у которых отмечались умеренные или выраженные приливы, составил 6,1% в группе получавших 5 мг улипристала ацетата, и 41,6% в группе — бусерелина ацетат (рис. 6).

На 13-й неделе средняя толщина эндометрия составила 18 мм в группе получавших 5 мг улипристала ацетата, и 5,1 мм в группе получавших бусерелина ацетат (рис. 7). Эндометрий после лечения СМРП получил название РАЕС. Гистологически в соскобах эндометрий характеризовался нарушением расположения и строения желез с кистозным расширением просвета; железы расширены, но выстланы неактивным эпителием, который тоньше, чем в нормальной пролиферативной фазе, и часто выглядел уплощенным и атрофичным. Эпителий желез характеризовался нефизиологическими доброкачественными изменениями. Эти изменения разрешились через месяц после лечения. Иммуноморфологическое исследование эндометрия продемонстрировало низкую пролиферативную активность эпителия желез и стромы, большой разброс экспрессии индуктора апоптоза Вах и ингибитора апоптоза bcl-2, не соответствующий фазам пролиферации или секреции (рис. 10, на цв. вклейке).



**Рис. 2.** Изменение размеров миомы матки в зависимости от локализации узлов до и после лечения УА.

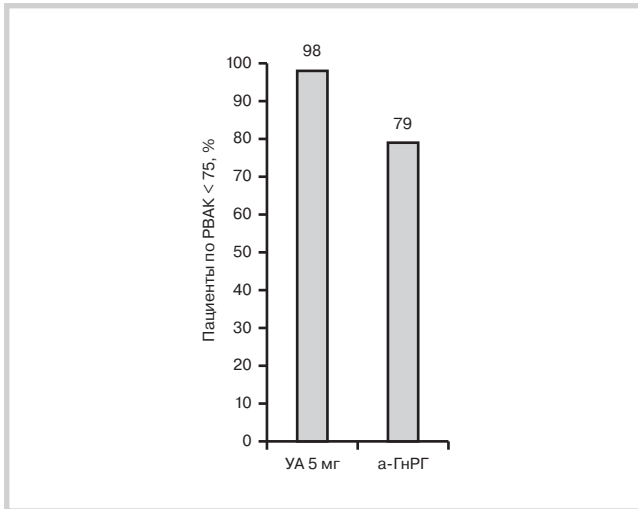


Рис. 3. Контроль кровотечения ( $p < 0,05$ ).

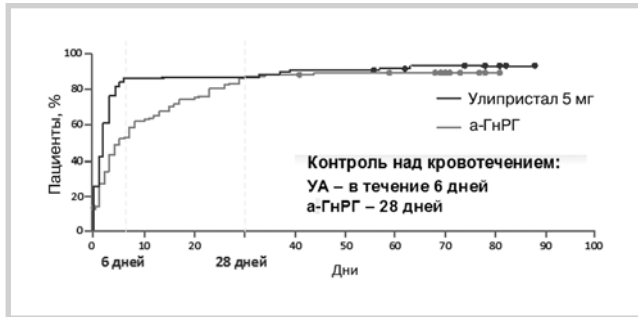


Рис. 4. Период контроля кровотечений, РВАК < 75.

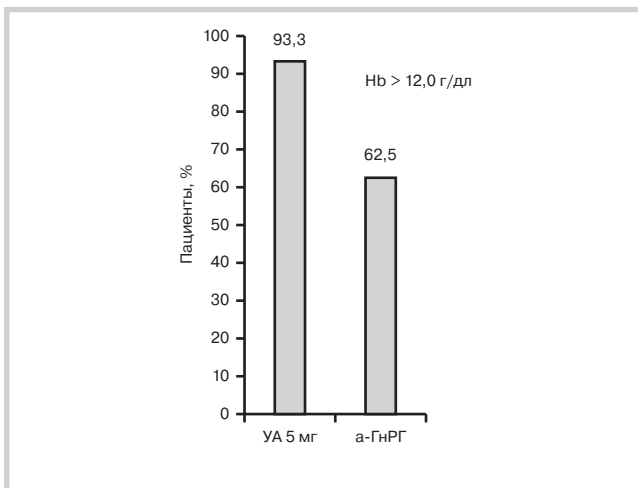


Рис. 5. Коррекция анемии через 12 нед ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов гемоглобин до лечения был  $\leq 10$  г/дл.

В лейомиомах основной группы выявлено выраженное и статистически достоверное снижение в 2,2

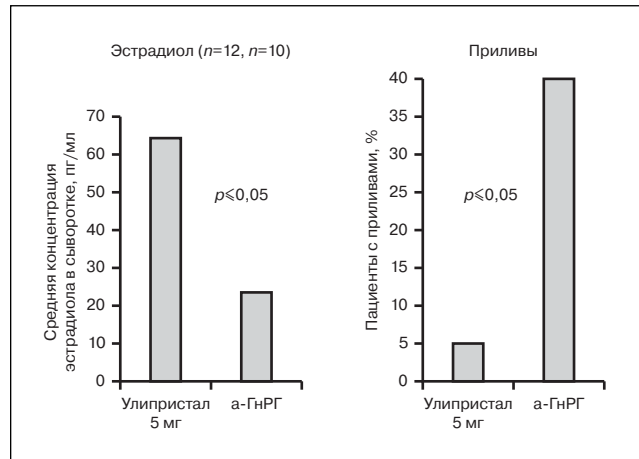


Рис. 6. Средняя концентрация эстрадиола в сыворотке, пг/мл.

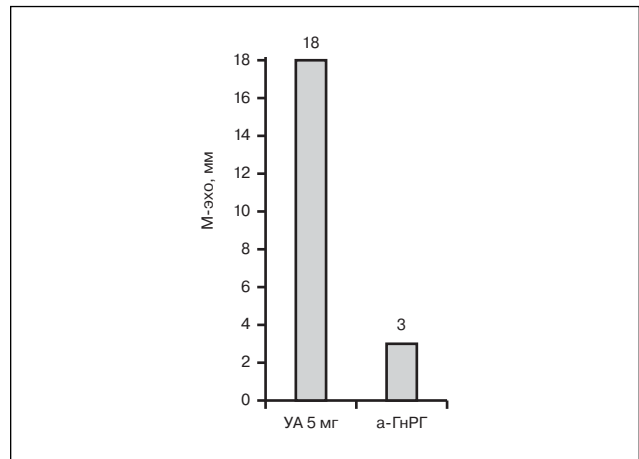


Рис. 7. Среднее значение М-ЭХО (УЗИ ОМТ),  $p < 0,01$ .

раза пролиферативной (экспрессии Ki-67) и в 6 раз — митотической (экспрессии фосфогистона H3) активности опухолевых лейомиоцитов в сочетании со значительной (в 4 раза) индукцией апоптоза (экспрессии активной каспазы-3) (рис. 8, на цв. вклейке).

Представляет интерес обнаруженное лишь незначительное и статистически недостоверное снижение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 и повышение экспрессии индуктора апоптоза Вах (рис. 9, на цв. вклейке). КЭ bcl-2 в клетках лейомиом основной группы составил  $1,48 \pm 0,24$ , в группе сравнения —  $1,56 \pm 0,18$ . Показатели КЭ Вах были равны соответственно  $1,05 \pm 0,13$  и  $0,93 \pm 0,07$  (см. рис. 8, б, на цв. вклейке). В результате минимальное увеличение индекса Вах/bcl-2 (с 0,6 до 0,7) не соответствовало отмеченному четырехкратному росту апоптоза клеток лейомиом основной группы после терапии УА.

Результаты гистологического исследования соответствовали выявленным молекулярно-биологическим изменениям. Они показали, что, несмотря на

свойственный лейомиомам полиморфизм строения даже в пределах одного гистологического варианта (в частности, простых лейомиом, включенных в исследование) [21], в наблюдениях основной группы были более выражены склероз и гиалиноз стромы и периваскулярных зон роста с сужением просвета артерий и редукцией микроциркуляторного русла, а также псевдокапсулы опухолей (рис. 11, 12 на цв. вклейке). При этом, однако, не выявлялись нередкие для простых лейомиом обширные поля склероза и гиалиноза.

Кроме того, в сходных по строению участках лейомиом основной группы и группы сравнения обращал на себя внимание заметный меньший размер опухолевых лейомиоцитов и их ядер в опухолях основной группы (см. рис. 13, 14 на цв. вклейке), что позволяет предположить уменьшение степени гипертрофии клеток лейомиом после курса терапии УА.

Таким образом, гистологическое исследование выявило определенные различия между сходными по типу и локализации миом у близких по возрасту женщин основной группы и группы сравнения. Полученные результаты могут прояснить механизмы блокады роста и уменьшения размеров таких опухолей под влиянием УА. Гистологическое строение миом после курса терапии УА становится сходным с таковым медленно растущим лейомиом и изменениями таких опухолей в постменопаузе [20, 21]. Эти изменения неспецифичны, но указывают на определенные изменения продукции экстрацеллюлярного матрикса и снижение пролиферативной функции клеток миом, которые до лечения отличались быстрым ростом. Важно также отметить меньшие размеры опухолевых лейомиоцитов в миомах основной группы. Модуляция РП УА, по-видимому, уменьшает степень гипертрофии клеток миом. Указанные особенности гистологического строения миом позволяют объяснить остановку роста и уменьшение их размеров под влиянием терапии УА.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало молекулярно-биологические основы действия селективного модулятора РП УА на клетки миом. УА подавляет пролиферативную и митотическую активность в сочетании с индукцией апоптоза опухолевых лейомиоцитов, что подтверждает данные, полученные ранее в экспериментах *in vitro* и результаты изучения активности процессов апоптоза клеток лейомиом *in vivo* [11, 20]. Такое прямое или опосредованное пара- и аутокринными механизмами влияние УА на клетки опухоли объясняет гистологические особенности строения миом после курса терапии с малоактивными периваскулярными зонами роста и признаками нарушения продукции экстрацеллюлярного матрикса опухолевыми сейомиоцитами. Уменьшение степени гипертрофии опухолевых лейомиоцитов также играет роль в быстром, иногда значительном, уменьшении объема опухолевого узла.

Обнаруженная тенденция к повышению экспрессии РП клетками лейомиом после терапии УА, возможно, представляет собой компенсаторный процесс. Несмотря на четырехкратное повышение активности процессов апоптоза клеток лейомиом в наблюдениях основной группы, обнаружено лишь незначительное и статистически недостоверное снижение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 и повышение — индуктора апоптоза Вах. В результате индекс Вах/bcl-2 увеличивается минимально, и необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов выраженной индукции апоптоза УА.

## ВЫВОДЫ

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что улипристала ацетат в дозировках 5 мг в сутки более эффективен, чем инъекции бусерелина ацетата 1 раз в месяц у пациенток с симптомной миомой матки в качестве предоперационной подготовки. Обе исследуемые группы показали удовлетворительную реакцию на лечение, и контроль кровотечения был достигнут у 98% пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетата, и у 79% пациенток, получавших бусерелина ацетат.

Обе схемы лечения способствовали уменьшению размеров матки, хотя уменьшение было значительно более выраженным в группе УА. В обеих группах отмечалось уменьшение общего объема максимальных по размеру миом. Уменьшение маточного кровотечения, обусловленного миомами, сопровождалось нормализацией уровней гемоглобина и гематокрита в обеих исследуемых группах.

Улипристала ацетат уменьшает кровотечение быстрее, чем бусерелина ацетат, при этом медиана времени развития аменореи составила 6 дней для пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетата, и 28 дней для пациенток, получавших бусерелина ацетат.

Оба типа лечения показали схожую эффективность в отношении снижения болевого синдрома, обусловленного миомами, а также в отношении нормализации качества жизни. В группах УА плазменные уровни эстрадиола поддерживались на уровне середины фолликулярного цикла, тогда как у пациенток в группе бусерелина ацетата в среднем отмечалось значительное уменьшение до постменопаузальных уровней. В соответствии с этим наблюдением, умеренные и выраженные приливы возникали значительно реже при приеме улипристала ацетата, по сравнению с бусерелина ацетатом.

Несмотря на ограниченное количество пациенток в исследовании, мы наблюдали значительно более высокую частоту возникновения апоптоза в клетках лейомиом, подвергнутых воздействию улипристала ацетата до операции, в сравнении с лейомиомами пациенток, получавших лечение а-ГнРГ, а

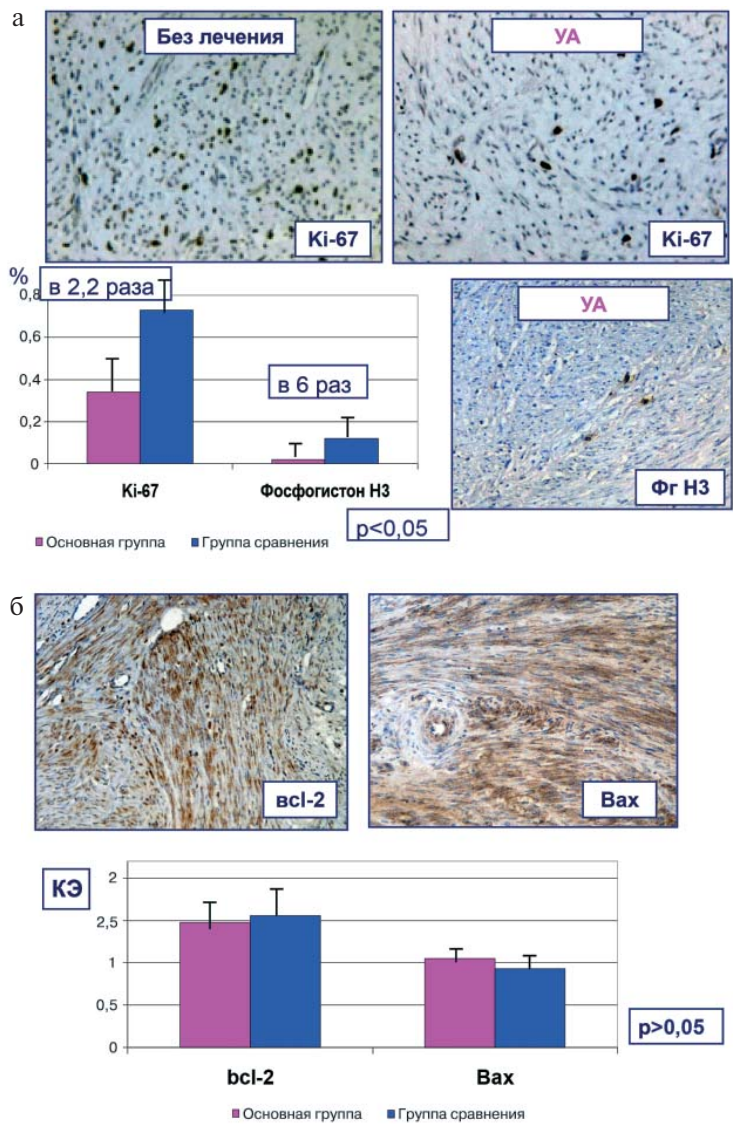
также лейомиомами без предоперационного гормонального лечения. Апоптоз, вероятно, может являться важным, хотя и не единственным механизмом угнетающего действия СМРП на миому матки. Могут существовать другие факторы, например, уменьшение кровотока в маточной артерии [9].

УА позволяет лучше подготовить пациентку к операции, создает условия для проведения органосохраняющих операций, минимизируя объем оперативного вмешательства. Улучшает обзор во время операции вследствие уменьшения кровотечения, что способствует снижению продолжительности операции.

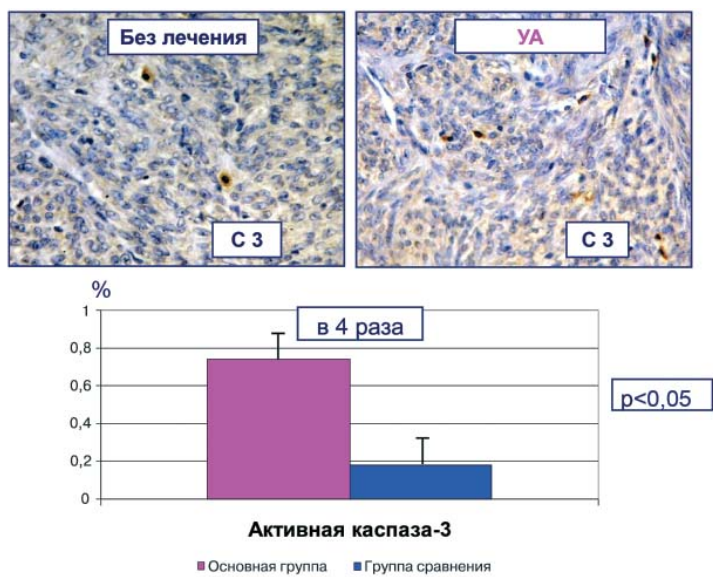
## ЛИТЕРАТУРА

1. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas 2012.
2. *Cardozo E.R., Clarc A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H.* Treestimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 3: 211—219.
3. *Sinclair D.C., Mastroyannis A., Taylor H.S.* Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 412—421.
4. *Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard F., Spitz I.M.* Human Reprod 2005; 11: 3: 293—307.
5. *Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard Ph., Spitz I.S.* Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reprod Update* 2005; 11: 3: 293—307.
6. *Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al.* Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. (PEARL I). *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 409—420.
7. *McCarthy-Keith D.M., Armstrong A.Y.* Innovations in uterine fibroid therapy. *Therapy* 2011; 8: 2: 189—200.
8. *Duhan N.* Current and emerging treatments for uterine myoma — an update. *Intern J Women's Health* 2011; 3: 231—241.
9. *Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. et al.* Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 10—13: 817—824.
10. *Williams A., Glant M.* PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA (ulipristal acetate). Pathologist's guide. Med Inform Serv Preglem S.A. Geneva (Switzerland) 2012.
11. *Maruo T., Ohara N., Yoshida S. et al.* Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010; 82: 5: 435—441.
12. *Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al.* Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 421—432.
13. *Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al.* Supplementary appendix: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. (PEARL I). *N Engl J Med* 2012; 366: 5. <http://www.nejm.org/>.
14. *Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al.* Supplementary appendix: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). *N Engl J Med* 2012; 366: 5. <http://www.nejm.org/>.
15. *Horak P., Mara M., Dunder P. et al.* Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids *in vivo*. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: Article ID 436174, 6 pages, doi: 10.1155/2012/436174.
16. *Higham J.M., O'Brien P.M.S., Shaw R.W.* Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 8: 734—739.
17. *Janssen C.A.H., Scholten P.C., Heintz A.P.M.* A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 6: 977—982.
18. *Kinsel L.B., Szabo E., Greene G.L. et al.* Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 1989; 49: 4: 1052—1056.
19. *Зайратьянц О.В.* ПАЕС (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»). Руководство для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов. М 2013.
20. *Тихомиров А.Л.* Новая эра в консервативном (органосохраняющем) лечении миомы матки. Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-algoritm-lecheniya-miomy-matki#ixzz398ekkgp>.
21. *Kurman R.J., Ellenson L.H., Ronnett B.M.* Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th Ed. New York: Springer 2011; 453—528.

К статье *Н.М. Шамугия и соавт.* «Клинико-морфологические преобразования миомы матки и эндометрия при лечении улипристала ацетатом»



**Рис. 8.** Подавление пролиферации (Ki-67) и митотической активности (Фг Н3) клеток лейомиомы (а); изменение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 и индуктора апоптоза Вах (б).



**Рис. 9.** Активация апоптоза (каспаза-3) клеток лейомиомы.





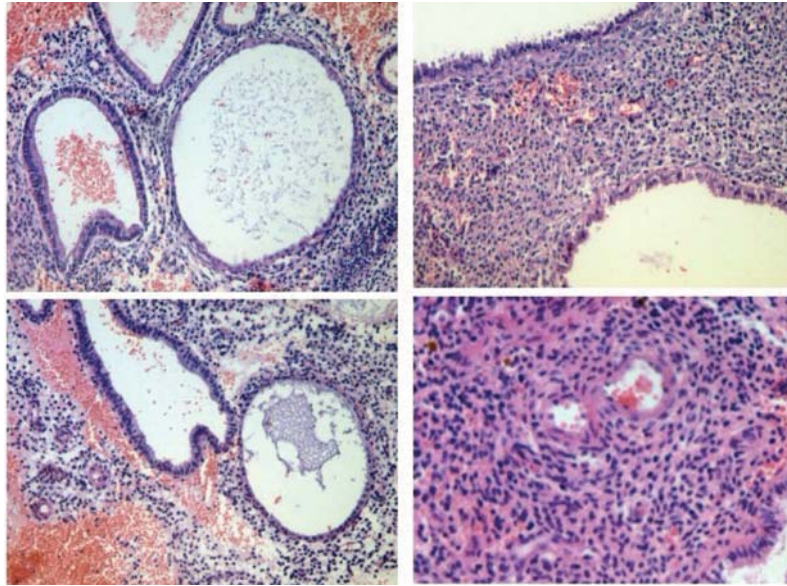


Рис. 10. Эндометрий после лечения УА РАЕС.

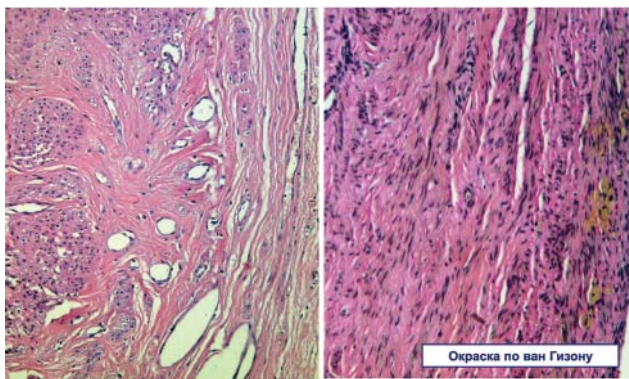


Рис. 11. Склероз псевдокапсулы, коллапс паренхимы опухоли со сближением сосудов.

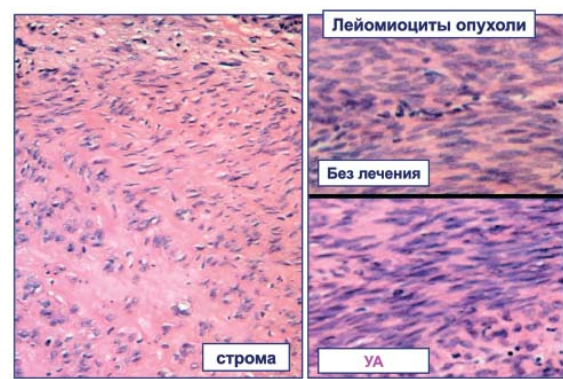


Рис. 12. Очаги склероза стромы, апоптоз и дистрофия, уменьшение гипертрофии клеток лейомиомы.

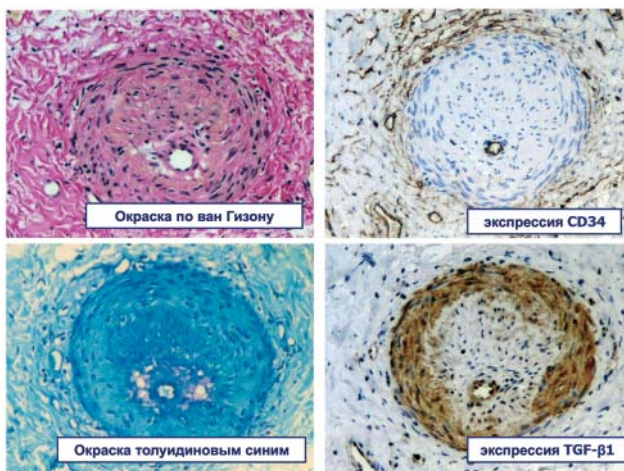


Рис. 13. Склероз и гиалиноз периваскулярных зон роста с сужением просвета артерии, накоплением гликозаминогликанов, снижением продукции факторов роста (TGF-β1).

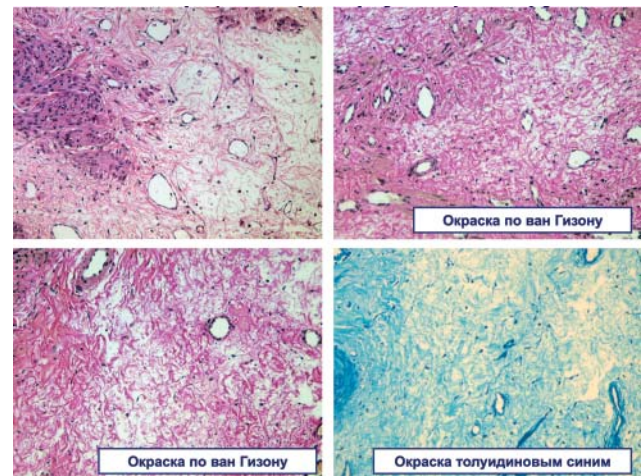


Рис. 14. Участки ремоделирования (лизиса) стромы (без изменения pH) и микроциркуляторного русла.