© БАДМАЕВА С.Ж., ЦХАЙ В.Б., КАПЛУНОВ В.А., НАРКЕВИЧ А. Н.

УДК 618.14-006.36-089.87-039.71-06:618.14-006.36-039.35

DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83

Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию

С.Ж. Бадмаева, В.Б. Цхай, В.А. Каплунов, А. Н. Наркевич

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Сравнить эффективность различных методов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки (ММ) у пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии.

Материал и методы. В ходе проведения проспективного сравнительного исследования обследовано 149 пациенток репродуктивного возраста через 3, 6 и 12 месяцев после операции миомэктомии. Все пациентки были разделены на 3 группы: в 1-й группе пациенток (n=30) был назначен препарат из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПП), во 2-й группе (n=30) – препарат из группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ), в 3-й группе (n=30) – комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Результаты. В ходе динамического наблюдения, по данным УЗИ исследования, минимальное количество рецидивов ММ выявлено в 1 группе пациенток по сравнению со 2-й и 3-й группами. Рецидив заболевания в первой группе через 3 месяца отмечен у 19,6% (n=10), через 6 и 12 месяцев – у 21,6% (n=11) и 23,5% (n=12) пациенток, соответственно. Во 2-й группе исследования, при сравнении с 1-й, наблюдалось возрастание частоты рецидива ММ: через 3 месяца от начала лечения рецидив ММ у 36,7% (n=18) пациенток, через 6 месяцев частота рецидива не изменилась и составила 36,7% (n=18), через 12 месяцев – у 40,8% (n=20) женщин. В 3-й группе отмечено наибольшее количество рецидивов ММ: через 3 месяца частота рецидива составила 42,9% (n=21), через 6 и 12 месяцев полученные данные остались неизменными и составили также 42,9% (n=21) случаев. По результатам ИГХ исследования, основными прогностическими маркерами в нашем исследовании выступили Ki-67 (маркер пролиферативной активности опухолевых клеток), BCL-2 (маркер ингибитора апоптоза), TGF (трансформирующий ростовой фактор), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ER (эстрогеновые рецепторы) и PR (прогестероновые рецепторы).

Заключение. Установлено, что применение СМПП в раннем послеоперационном периоде в значительной степени снижает частоту рецидивов ММ, тем самым снижая риск повторного оперативного лечения.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, рецидив, ангиогенез, апоптоз, пролиферация, факторы роста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Бадмаева СЖ, Цхай ВБ, Каплунов ВА, Наркевич АН. Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83

Comparative analysis of the effectiveness of hysteromyoma relapse medicinal prevention in patients after myomectomy

S. Zh. Badmaeva, V.B. Tskhay, V. A. Kaplunov, A.N. Narkevich

Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research is to compare the effectiveness of various methods of hysteromyoma relapse drug prevention in patients of reproductive age after myomectomy.

Material and methods. During a prospective comparative study, 149 patients of reproductive age were examined in 3, 6, and 12 months after myomectomy surgery. All the patients were divided into 3 groups: in the 1st group the patients (n = 30) were prescribed a drug from the group of selective progesterone receptor modulators (SPRM); in the 2nd group (n = 30) a drug from the group of gonadotropin releasing agonists hormone (GnRH) was prescribed; in the 3rd group (n = 30) - combined oral contraceptives (COC) were prescribed.

Results. During the dynamic observation by means of ultrasound study, the minimum number of hysteromyoma relapses was detected in the 1st group of patients compared with the 2nd and the 3rd groups. The relapse in the first group was observed in 19.6% (n = 10) of patients in 3 months; in 21.6% (n = 11) and 23.5% (n = 12) of patients, respectively in 6 and 12 months. In the 2nd group of the study compared with the 1st group, the increase in hysteromyoma frequency relapses was observed: in 3 months since the start of treatment, hysteromyoma relapses was in 36.7% (n = 18) of patients; in 6 months the relapse rate did not change and amounted 36.7% (n = 18); in 12 months it was in 40.8% (n = 20) of females. The 3rd group showed the highest number of hysteromyoma relapses: in 3 months the relapse rate was 42.9% (n = 21); in 6 and 12 months the data obtained remained unchanged and also amounted 42.9% (n = 21) cases. According to the results of IHC study, the main prognostic markers in our study were Ki-67 (marker of tumor cells proliferative activity), BCL-2 (marker of apoptosis inhibitor), TGF (transforming growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), ER (estrogen receptors) and PR (progesterone receptors).

Conclusion. It was found that the use of SPRM in the early postoperative period significantly reduces the hysteromyoma relapses frequency, thereby reducing the risk of repeated surgical intervention.

Key words: hysteromyoma, myomectomy, relapse, angiogenesis, apoptosis, proliferation, growth factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Badmaeva SZh, Tskhay VB, Kaplunov VA, Narkevich AN. Comparative analysis of the effectiveness of hysteromyoma relapse medicinal prevention in patients after myomectomy. *Siberian Medical Review*. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83

Введение

В настоящее время проблема оперативного и медикаментозного лечения миомы матки (ММ) является актуальной и дискуссионной в гинекологии. Объясняется это высокой распространенностью заболевания (у 30-35% женщин репродуктивного возраста диагностируется ММ), а также развитием ряда осложнений, связанных с негативным влиянием на репродуктивную функцию пациенток [1,7]. По данным различных источников, за последние 40 лет в России распространённость ММ у женщин в возрасте до 30 лет увеличилась от 20 до 50% [2,3], а в США у женщин от 18 до 30 лет частота ММ составляет 43-57% [2]. Усугубляет ситуацию тот факт, что одним из основных методов лечения у пациенток с миомой матки остается радикальное хирургическое вмешательство, и, к сожалению, это оказывает значительное негативное воздействие на фертильность [12-14].

Риск рецидива ММ после миомэктомии составляет 15-45% [4,5]. Связано это с тем, что во время операции удаляются лишь макроскопически видимые узлы, а активные зачатки роста миоматозных клеток остаются в миометрии и в последующем становятся источником роста новых узлов, а также роста в полость малого таза так называемых морцеллом после лапароскопических миомэктомий [11].

Единых рекомендаций по применению определенного метода профилактики рецидива ММ пока еще не разработано, поэтому эта проблема является актуальной и требует поиска новых средств среди фармакологического арсенала современных препаратов. Учитывая значимую роль прогестерона в патогенезе ММ, особого внимания заслуживает группа селективных модуляторов прогестероновых рецепторов [4,19,24,25]. Одним из наиболее изученных представителей этой группы является – улипристала ацетат (УПА). УПА качественно отличается от других известных препаратов тем, что механизм действия препарата заключается в селективном тканеспецифичном воздействии на рецепторы прогестерона в миоме, мио- и эндометрии, в гипофизе [20-23]. Ключевые моменты клеточной регуляции УПА заключаются в ингибировании процессов пролиферации, индукции апоптоза, ремоделировании внеклеточного матрикса, подавлении ангиогенеза. Отличительной особенностью СМПП, например, от известной группы аналогов гонадотропного релизинг гормона (АГнРГ) является хорошая переносимость препарата (отсутствие гипоестрогенных побочных эффектов). При этом аменорея возникает за счет подавления овуля-

ции и одновременно поддерживается уровень эстрадиола, соответствующий середине фолликулярной фазы менструального цикла [6,12,15].

В период времени с 2008 по 2014 год было проведено несколько крупных рандомизированных исследований (PEARL I- IV) по изучению эффективности и безопасности препарата, в результате которых в 2012 году препарат Эсмия (Esmiya) (содержит 5 мг УПА) получил европейское утверждение для предоперационной и курсовой терапии симптомов ММ от умеренных до тяжелых [13-19]. Применение УПА позволяет достичь клинически значимого уменьшения миоматозных узлов и контроль кровотечения у женщин с симптомной ММ. Также в 2006 г. в Национальном институте здоровья США проводилось исследование с целью изучения влияния УПА на эндометрий [6-9]. По итогам исследования было доказано, что применение УПА приводит к формированию гистологической картины, получившей название «СМПП-ассоциированные изменения». Эти изменения являются транзиторными и не связаны с развитием гиперплазии и исчезают после прекращения терапии [10,15].

Вопрос длительности применения УПА, а также необходимости оперативного вмешательства зависит от различных факторов (тип узлов, их объем и локализация, возраст женщины, выраженность симптомов, репродуктивные планы). Зарубежными исследователями во главе с J. Donnez в 2014 году были разработаны современные алгоритмы выбора оптимальной тактики терапии ММ в соответствии с классификацией FIGO [12-15]. Основным смысл алгоритмов заключается в долгосрочном прерывистом использовании улипристала ацетата (два курса по 3 месяца) с повторной оценкой выраженности симптомов заболевания. Согласно этим рекомендациям, миомэктомия показана только в тех случаях, когда женщина планирует беременность в ближайшее время, и в случае если операция показана с учетом локализации, размеров миоматозных узлов и клинических симптомов. Применение УПА позволяет отсрочить, а в некоторых случаях избежать хирургического вмешательства [16-18].

Таким образом, УПА имеет весомые преимущества среди других методов лечения благодаря изученной клинической эффективности, впечатляющей доказательной базе и хорошей переносимости, что позволяет использовать его при лечении ММ у женщин репродуктивного возраста в длительном режиме. В связи с этим актуальным становится изучение его применения после миомэктомии в послеопераци-

онном периоде и определение риска возникновения рецидива заболевания. В настоящее время, УПА преимущественно применяют с целью предоперационной подготовки, однако в последнее время появляются исследования с опытом применения УПА на этапе лечения рецидива заболевания [6,7,9,11,17].

Цель исследования. Оценить эффективность медикаментозной профилактики рецидивов миомы матки у пациенток с перенесенной миомэктомией по результатам ультразвукового исследования и иммуногистохимического исследования послеоперационного материала.

Материал и методы

Выполнено проспективное сравнительное исследование, в которое было включено 149 пациенток, с перенесенной в анамнезе миомэктомией лапароскопическим или лапаротомическим доступами. Пациентки находились на стационарном лечении в отделении гинекологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центра охраны материнства и детства» (клиническая база кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии КрасГМУ) и которые наблюдались нами в послеоперационном периоде в течении 12 месяцев. В зависимости от используемой группы препаратов в послеоперационном периоде, с целью профилактики рецидива ММ, пациентки были разделены на три группы.

Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста от 18-45 лет, пациентки после миомэктомии, наличие добровольного информированного согласия для участия в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет; пациентки, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры; сочетанная гинекологическая патология, требующая оперативного вмешательства; непереносимость УПА или любого из вспомогательных веществ; беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки; рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы: бронхиальная астма (тяжелая форма, не поддающаяся коррекции пероральными ГКС), сопутствующие заболевания печени, повышение верхней границы нормы печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) более чем в 2 раза, печеночная недостаточность.

В 1-ю группу включена 51 пациентка, которым после миомэктомии был назначен препарат группы СМПР (Улипристала ацетат) в дозе 5 мг/сутки в течение 3 месяцев в непрерывном режиме. Во 2-ю группу включено 49 пациенток, которым был назначен препарат из группы АГНПГ (Трипторелина ацетат) по 3,75 мг в виде внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. В 3-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии были назначены

комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение не менее 6 месяцев. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ), в ходе которого оценивались следующие параметры: размеры матки (длина, ширина, высота и объем); наличие миоматозных узлов, их локализация, количество и размеры; наличие сопутствующей гинекологической патологии. Также в ходе исследования проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) удаленных миоматозных узлов с целью оценки пролиферативной активности опухоли. Оценивались основные маркеры пролиферации и апоптоза: BCL-2 (маркер ингибитора апоптоза), Ki-67 (маркер пролиферативной активности), VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), EGF (эпидермальный фактор роста), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста- β 1), моноклональные антитела к рецепторам прогестерона и эстрогена (ER и PR).

Эффективность противорецидивной медикаментозной терапии оценивалась в ходе динамического наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев после миомэктомии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics v.19. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных между группами осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни, качественных данных – критерия Хи-квадрат. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным $p < 0,05$. Полученные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного динамического наблюдения наличие рецидива ММ отмечалось нами при обнаружении хотя бы одного, ранее не выявляемого миоматозного узла. В 1-й группе пациенток были получены следующие данные: через 3 месяца после проведенной миомэктомии, по данным ультразвукового исследования, рецидив миоматозных узлов был выявлен у 10 (19,6%), через 6 месяцев – у 11 (21,6%), через 12 месяцев – у 12 (23,5%) пациенток. При этом у 3-х пациенток размеры миоматозных узлов были менее чем 1 см в диаметре. Также у 3-х обследуемых (5,8%) была обнаружена гиперплазия эндометрия, однако эти изменения были отнесены к обратимым изменениям эндометрия –РАЕС (ассоциированные с приемом УПА), так как в последующих циклах никаких изменений эндометрия выявлено не было. У 2-х (3,9%) пациенток первой группы определялись функциональные кисты яичника, которые спонтанно исчезли в течении

месяца. В целом, за период терапии отмечалась хорошая переносимость препарата, из побочных явлений всего 3 (5,8%) пациентки отмечали головные боли и болезненность молочных желёз. С целью исключения осложнений, связанных с нарушением функции печени, всем пациенткам в динамике лечения проводились соответствующие анализы (общий билирубин, АЛТ и АСТ). Нарушений функции печени по данным лабораторных показателей у пациенток этой группы не отмечено.

Во 2-й группе исследования, по сравнению с 1-й группой, отмечено возрастание частоты рецидива заболевания: через 3 месяца от начала лечения рецидив ММ выявлен у 18 (36,7%) пациенток, через 6 месяцев частота рецидива ММ не изменилась и наблюдалась у 18 (36,7%), а через 12 месяцев – у 20 (40,8%) женщин. В этой группе отмечена высокая частота характерных побочных эффектов АГнРГ. Так, у 42 (85,71%) пациенток отмечалось ожидаемое состояние гипострогении: приливы, повышенное потоотделение, тахикардия, у 10 (20,41%) обследуемых выявлено снижение либидо и диспареуния, у 4-х (8,16%) отмечалось возникновение головных болей и у 2-х (4,08%) женщин – болезненность молочных желез.

В 3-й группе, при сравнении с 1-й и 2-й группами, отмечено наибольшее количество случаев рецидива ММ после проведенной миомэктомии: через 3 месяца рецидив заболевания был выявлен у 21 (42,9%) женщин, через 6 и 12 месяцев частота рецидивов осталась неизменной и наблюдалась у 21 (42,9%) пациенток (табл.).

При расчете объема матки по данным УЗИ исследования в 1-й группе через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения отмечалось статистически значимое уменьшение объема матки: 49,31 [39,73; 67,64] см³– 48,36 [36,74; 60,88] см³ и 46,98 [37,51; 60,12] см³ соответственно (p<0,001). Во 2-й группе исследования были получены

следующие результаты: через 3 месяца объем матки составил 50,38 [39,64; 65,88] см³, а через 6 и 12 месяцев составил 49,01 [37,4; 60,43] и 46,51 [35,82; 62,18] см³ соответственно (p=0,019). В 3-й группе объем матки через 3, 6 и 12 месяцев составил 51,82 [39,56; 62,91] см³ – 52,32 [39,74; 63,13] см³ и 52,22 [36,43; 64,73] см³ соответственно, при этом эти изменения были статистически не значимы (p=0,965). Таким образом, при сравнении 3-х групп исследования статистически значимое уменьшение объема матки по данным УЗИ исследования отмечено в 1-й и 2-й группах пациенток.

По результатам ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов были получены следующие результаты: индекс пролиферативной активности Ki-67 во всех исследуемых материалах был не более 1-2%. Это характерно для ММ типичного строения с низкой пролиферативной активностью. Маркер BCL-2 в 84,62% случаях был слабо экспрессирован (в 10-40% миоцитах). Таким образом, соотношение этих двух маркеров свидетельствовал о преобладании процессов апоптоза в опухоли у пациенток репродуктивного возраста, включенных в наше исследование. У 69,23% обследуемых пациенток TGF (маркер апоптоза) был интенсивно экспрессирован, что свидетельствует о низкой пролиферативной способности миоматозных клеток.

При определении маркера VEGF у 46,15% выявлена умеренная экспрессия, в 30,77% случаев – интенсивная экспрессия, в 23,08% – слабая экспрессия. Помимо этого, была отмечена прямая корреляция VEGF с возникновением рецидива заболевания. Так, в группе пациенток с интенсивной экспрессией VEGF рецидив ММ был выявлен в 75% случаев в независимости от выбранного метода лечения в послеоперационном периоде. В группе пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидива заболевания не было. Частота рецидивов ММ в группе с умеренной экспрессией составила 66,67%.

Таблица

Наличие рецидива заболевания во всех группах

Table

Relapse presence in all the groups

Сроки наблюдения	Группы исследования						Уровень значимости
	Группа 1 (n=51)		Группа 2 (n=49)		КОК n=49		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ч/з 3 месяца	10	19,6	18	36,7	21	42,9	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 < 0,05
ч/з 6 месяцев	11	21,6	18	36,7	21	42,9	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 >0,05
ч/з 12 месяцев	12	23,5	20	40,8	21	42,9	p1-2 > 0,05; p2-3> 0,05; p1-3 >0,05

По результатам ИГХ исследования ER и PR в 92,31% случаев отмечалась их интенсивная экспрессия, что свидетельствовало о низкой способности к пролиферации клеток опухоли. В целом, на основании исследования иммуногистохимических маркеров 92,31% узлов были отнесены к ММ с низкой пролиферативной активностью. Остальные узлы были отнесены к эпителиоидной ММ.

Результаты проведенного нами проспективного сравнительного исследования позволяют сделать вывод о том, что применение медикаментозного лечения в послеоперационном периоде является необходимым этапом профилактики дальнейшего развития рецидива ММ. Среди исследуемых групп препаратов наибольшую эффективность продемонстрировала группа селективных модуляторов прогестероновых рецепторов.

Исходя из общепринятой практики медикаментозного лечения миомы матки, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов преимущественно применяются в предоперационном периоде в течение 90 дней у женщин, которым планируется оперативное лечение в объеме миомэктомии. В тоже время, в последние годы появились данные о результатах единичных клинических исследований, в которых было продемонстрировано положительное влияние СМПР, в частности УПА, не только в предоперационном, но и в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании применение УПА в дозе 5 мг/сутки в течение 3-х месяцев в непрерывном режиме сразу непосредственно после оперативного органосохраняющего лечения привело к положительным результатам, а именно, к статистически значимому снижению объема матки ($p < 0,05$), а также к минимизации частоты рецидива ММ по сравнению с группами пациенток, принимавших для этих целей препараты из группы АГНРГ или КОК. Дополнительным преимуществом применения СМПР явилась их хорошая переносимость, отсутствие состояний гипотестеронии, быстрое восстановление менструальной функции.

Проведение дополнительного иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов, показало перспективность данного метода диагностики в дальнейшем прогнозировании возможности рецидива заболевания. В этом плане основными показательными маркерами в нашем исследовании выступили Ki-67, BCL-2, TGF, ЭР и ПР. Уровень экспрессии данных маркеров коррелирует с типом пролиферативной активности ММ. В случае маркера VEGF, нам удалось проследить взаимосвязь между высокой экспрессией маркера и вероятностью возникновения рецидива ММ. Необходимо дальнейшее изучение применения данного метода.

Таким образом, применение СМПР у пациенток репродуктивного возраста продемонстрировало существенное снижение частоты рецидива ММ, что позволяет избежать риск повторной операции и сохранить репродуктивное здоровье пациенток, перенесших миомэктомию. Результаты нашего исследования продемонстрировали возможность изменить существующий подход к послеоперационной медикаментозной профилактике рецидивов ММ, что открывает значительные перспективы для практической гинекологии.

Литература / References

1. Адамян ЛВ, Серов ВН, Сухих ГТ. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. *Проблемы репродукции*. 2017;(3):466-515. [Adamian LV, Serov VN, Sukhikh GT. Obstetrics and Gynecology: Clinical Recommendations. *Reproduction Problems*. 2017;(3):466-515. (In Russian)]
2. Андреева ЕН, Рябинкина ТС, Рыжова ТЕ. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*. 2016; 2(31):1-50. [Andreeva EN, Riabinkina TS, Ryzhova TE. The Ministry of Health strongly recommends. Overview of the new clinical protocol for the diagnosis and treatment of uterine fibroids. *Status Praesens*. 2016; 2(31):1-50. (In Russian)]
3. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения); 2015: 50с. [Adamian LV, Andreeva EN, Artymuk NV. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation: Clinical recommendations (treatment protocol); 2015: 50с. (In Russian)]
4. Митичкин АЕ, Доброхотова ЮЭ, Иванников НЮ, Димитрова ВИ. Улучшение репродуктивных исходов после хирургического лечения миомы матки. *Медицинский совет*. 2019;(7):110-118. [Mitichkin AE, Dobrokhotova IUE, Ivannikov NIU, Dimitrova VI. Improving reproductive outcomes after surgical treatment of uterine fibroids. *Medical Advice*. 2019; (7):110-118. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>
5. Лебедев ВА, Давыдов АИ, Пашков ВМ. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного возраста. *Трудный пациент*. 2013;11(8-9):14-19. [Lebedev VA, Davydov AI, Pashkov VM. Controversial and unresolved issues of treatment and prevention of uterine fibroids in patients of reproductive age. *Difficult Patient*. 2013;11(8-9):14-19. (In Russian)]
6. Андреева ЕН, Ермакова ЮА. Агент особого назначения. Повышение качества интимной жизни пациенток с миомой матки: современные возможности

- сти фармакотерапии. *Status Praesens*. 2019; (2):50-56. [Andreeva EN, Ermakova IUA. Special Purpose Agent. Improving the quality of the intimate life of patients with uterine myoma: modern pharmacotherapy possibilities. *Status Praesens*. 2019;(2):50-56. (In Russian)]
7. Ткаченко ЛВ, Веровская ТА, Свиридова НИ, Хохлова РР. Гигантская миома- не приговор. Опыт органосохраняющего лечения миомы матки гигантских размеров с последующей реализацией репродуктивной функции. *Status Praesens*. 2019;3(57):1-5. [Tkachenko LV, Verovskaia TA, Sviridova NI, KHokhlova. A giant myoma is not a sentence. The experience of organ-preserving treatment of gigantic uterine fibroids with subsequent reproductive function. *Status Praesens*. 2019; 3 (57):1-5. (In Russian)]
8. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН, Джупин ВА. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп. *Репродуктивная эндокринология*. 2014;(6):9-20. [Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN, Dzhupin VA. A new era in the treatment of uterine fibroids in women of various age groups. *Reproductive Endocrinology*. 2014; (6):9-20. (In Russian)]
9. Тамилина ЮС, Вербицкий ВС. Опыт применения улипристала ацетата для профилактики рецидива фибромиомы матки после консервативной миомэктомии и метропластики. International scientific and practical conference "WORLDSCIENCE". 2016; (8):9-10. [Tamilina IUS, Verbitskii VS. The experience of using ulipristal acetate for the prevention of recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy and metroplasty. International scientific and practical conference "WORLDSCIENCE". 2016; (8):9-10. (In Russian)]
10. Хашукоева АЗ, Сухова ТН, Рзаева РА, Мосешвили ГГ. Новый метод консервативного лечения миомы матки. *Лечащий врач*. 2017; (3):30-34. [Khashukoeva AZ, Sukhova TN, Rzaeva RA, Moseshvili GG. A new method of conservative treatment of uterine fibroids. *Lechaschij Vrach*. 2017; (3):30-34. (In Russian)]
11. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;7(2):132-139. [Kaminskii VV, Prokopovich EV. The use of selective modulators of progesterone receptors for the prevention of relapse after conservative myomectomy. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2017;7(2):132-139. (In Russian)]
12. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal Medicine*. 2012; 366(5): 421–432. DOI: 10.1056/NEJMoa1103180
13. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal Medicine*. 2012; 366(5):409–420. DOI: 10.1056/NEJMoa1103182
14. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*. 2014;101(6): 1565-1573. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008
15. Donnez J, Donnez O, Dolmans M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertility and Sterility*. 2014;102(3): 640-648. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.041
16. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor-beta impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 2015; 103(3):845-852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.099
17. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update*. 2018;24(1):59-85. DOI: 10.1093/humupd/dmx032
18. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating sex hormones and risk of uterine fibroids: Study of Women's health Across the Nation (SWAN). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(1):123-130. DOI: 10.1210/jc.2015-2935
19. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *International Journal Gynecological Pathology*. 2012; (31):556–569. DOI:10.1097/PGP.0b013e318251035b
20. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertility and Sterility*. 2015; (104): 170–175. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.024
21. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2013;6(1):35–39. DOI: 10.4103/0974-1208.112379
22. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS. 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):309-33. DOI: 10.1093/humupd/dmt058
23. Hauptmann S, Köhler G. Etiology, pathogenesis and malignant potential of uterine leiomyoma – a review. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2014;(3):186-190.
24. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uter-

ine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2014;(102): 1404–1409. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.07.1253

25. Mohan P, Hamblin M, Vogelzang R. Uterine artery embolization and its effect on fertility. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;7(24): 925–930. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.03.014

Сведения об авторах

Бадмаева Саяна Жаргаловна, аспирант кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(983)1505006; e-mail: happyponchik-2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4562-1727>

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(923)2872134; e-mail: tchai@yandex.ru, <https://orcid.org/000-0003-2228-3884>

Каплунов Василий Александрович, аспирант кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)1999729; e-mail: base-zhest@mail.ru

Наркевич Артем Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135772432; e-mail: narkevichart@gmail.com, <https://orcid.org/H-5830-2012>

Author information

Saiana Zh. Badmaeva, graduate student Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(983)1505006; e-mail: happyponchik-2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4562-1727>

Vitaly B. Tskhay, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Perinatology of Obstetrics and Gynecology, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)2872134; e-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/000-0003-2228-3884>

Vasily A. Kaplunov, graduate student Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)1999729; e-mail: base-zhest@mail.ru

Artem N. Narkevich, Cand.Med.Sci., Associate Professor, head of research laboratory of medical cybernetics and management in health care, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135772432; e-mail: narkevichart@gmail.com, <https://orcid.org/H-5830-2012>

Дата поступления: 10.06.2020

Дата рецензирования: 19.06.2020

Принята к печати: 08.07.2020

Received 10 June 2020

Revision Received 19 June 2020

Accepted 08 July 2020

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.