

# Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом

В.В. Каминский<sup>1,2</sup>, Е.В. Прокопович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, г. Киев

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

оценка эффективности применения СМПР при лечении сочетанных гинекологических заболеваний.

В исследование включены материалы наблюдения за 40 женщинами 20–52 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (эндометриоз, бесплодие), которым произведена энуклеация миоматозных узлов лапаротомическим, лапароскопическим или трансцервикальным доступом.

Пациентки были разделены на две группы. В основной группе (n=20) женщины получали СМПР – улипристала ацетат (УПА) 5 мг в сутки на протяжении 3 мес. Биодоступность УПА составляет 70%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 5 мг. Через 3 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжили консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больных продолжили лечение УПА в течение 4 мес. В группе сравнения (n=20) женщины были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но СМПР до операции им не назначали.

Данные исследований свидетельствуют о том, что применение такого селективного модулятора прогестероновых рецепторов, как улипристала ацетат, в лечении миомы матки в сочетании с эндометриозом является безопасным и хорошо переносимым, способствует быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов и очагов эндометриоза, а достигнутый терапевтический эффект сохраняется и после отмены терапии.

Таким образом, применение препарата улипристала ацетата при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии данной категории больных.

*: миома матки, эндометриоз, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат, комбинированные оральные контрацептивы.*

Лейомиома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Так, частота миомы матки среди женщин старше 35 лет достигает 25–40%. Эндометриоз диагностируют у 17–50% женщин детородного возраста. Ситуация осложняется тем, что миома матки и эндометриоз в подавляющем большинстве случаев сочетаются с бесплодием. Данное обстоятельство отчасти обусловлено общностью этиопатогенетических факторов этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов [1, 2, 7].

Однако классическими методами лечения миомы матки и эндометриоза являются хирургические вмешательства, что, однако, не решает всех проблем пациентки с сочетанной гинекологической патологией [3–6, 9–14].

Появление в клинической практике селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) позволило сохранить репродуктивную функцию у данных больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии [15–20].

Действие этих препаратов связано с прямым влиянием на ткань миомы матки – индукцией апоптоза [15–20]. К основным механизмам действия улипристала ацетата (УПА) относятся:

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

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

- прямое воздействие на эндометрий – достижение аменореи за счет специфических доброкачественных обратимых изменений в эндометрии.

СМПР обладают минимальным сродством к рецепторам андрогенов, а также рецепторам эстрогенов, глюко- и минералокортикоидов, в связи с чем они лишены многих побочных эффектов, присущих препаратам с неселективным воздействием на рецепторы прогестерона. Их преимуществами являются высокая эффективность, хорошая переносимость, удобство применения и быстрота восстановления менструальной функции [15–20].

Таким образом, при миоме матки СМПР назначают с целью остановки кровотечения и коррекции анемии в предоперационный период, адьювантной терапии после миомэктомии, уменьшения кровопотери во время хирургического вмешательства, создания условий для применения эндоскопических методов и улучшения их результатов, уменьшения размеров опухоли, проведения консервативного лечения женщины детородного возраста и женщин с высоким хирургическим риском [15–20].

Кроме того, на фоне лечения СМПР у больных с миомой матки в сочетании с диффузной железисто-фиброзной масто-

Таблица 1

**Клиническая эффективность терапии улипристала ацетатом у больных с сочетанной гинекологической патологией**

Показатель	До лечения, n=20	После двух курсов
Меноррагия, n (%)	14 (70)	2 (10)***
Болевой синдром, n (%)	8 (40)	1 (5)***
Напряжение и болезненность грудных желез, n (%)	7 (35)	1 (5)***
Уровень гемоглобина, г/л	99,55±3,22	116,1±5,06*
М-эхо, мм	12,2±3,1	16,1±0,6**
Объем матки, см <sup>3</sup>	269,05±32,9	172,4±31,2*
Объем доминантного узла, см <sup>3</sup>	22,2±2,8	15,4±1,4*

Примечание. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика течения эндоскопических операций после трехмесячной предоперационной подготовки улипристала ацетатом и без нее**

Показатель	Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=20
Миомэктомия, n	6	12
Продолжительность операции, мин	76,8±7,36*	161,6±34,8
Интраоперационная кровопотеря, мл	127,2±49,5***	290,5±4,5
Субтотальная гистерэктомия, n	2	2
Продолжительность операции, мин	118,2±17,6*	188,3±25,1
Интраоперационная кровопотеря, мл	175,9±40,1*	710±220
Гистерорезектоскопия, n	6	6
Продолжительность операции, мин	15,1±1,7	28,2±10,2
Интраоперационная кровопотеря, мл	100,0±1,7	110,0±8,5

Примечание. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

патией исчезает масталгия и нагрубание грудных желез, уменьшается железистый компонент, подавляются пролиферативные процессы [15–20].

Однако по мере накопления клинического опыта появились публикации о развитии побочных эффектов при длительном применении СМПП (4–6 мес) в связи с относительной гипоэстрогенией, о частых рецидивах заболеваний после прекращения лечения, о нецелесообразности назначения препаратов в послеоперационный период и т.д. [15–20].

Все выше перечисленное подтверждает дискуссионный характер использования СМПП в терапии гормонозависимой гинекологической патологии.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения СМПП при лечении сочетанных гинекологических заболеваний.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включены материалы наблюдения за 40 женщинами 20–52 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (эндометриоз, бесплодие), которым произведена энуклеация миоматозных узлов лапаротомным, лапароскопическим или трансцервикальным доступами, находившихся на обследовании и лечении в акушерско-гинекологическом отделении КУ «Новомосковская ЦГБ» ДООС».

Длительность заболевания с момента установления диагноза составляла от 1 года до 12 лет. По данным анамнестического анализа у обследованных пациенток наиболее часто выявлялись такие соматические заболевания, как хронический тонзиллит, ОРВИ, вегетососудистая дистония, заболевания пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы. Всем больным проводили комплексное общеклиническое, биохимическое, бактериологическое, гормональное, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗ-обследование с доплерометрией, денситометрию, маммографию или УЗ-обследование грудных желез, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и канала шейки матки по показаниям. Учитывали противопоказа-

зания к назначению препарата: в исследование не были включены беременные и женщины в период лактации, а также лица с повышенной чувствительностью к аналогичным препаратам белкового происхождения.

Пациентки были разделены на две группы. В основной группе (n=20) женщины получали СМПП – улипристала ацетат (УПА) 5 мг в сутки на протяжении 3 мес. Биодоступность улипристала ацетата составляет 70%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 5 мг. Через 3 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжали консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больных продолжили лечение УПА в течение 4 мес. В группе сравнения (n=20) женщины были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но СМПП до операции им не назначали.

Группы подбирали по принципу «случай–контроль» и были сопоставимы по возрасту, региону проживания, социальному положению, профессиональной принадлежности и длительности заболевания.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Клиническая картина сочетанной гинекологической патологии у женщин основной группы характеризовалась наличием меноррагии у 14 пациенток (70%), болевым синдромом изза сопутствующего эндометриоза и субмукозной локализации миоматозных узлов – у 8 (40%), напряжением и болезненностью грудных желез – у 7 (35%), бесплодием – у 6 (30%), вторичной железодефицитной анемией – у 10 (50%), простой железисто-фиброзной гиперплазией эндометрия без атипии, подтвержденной результатами гистологических исследований, – у 12 (60%) пациенток, включенных в исследование.

После двух курсов УПА отмечали статистически достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными (табл. 1). Уровень гемоглобина после лечения повысился с  $99,55 \pm 3,22$  г/л до  $116,1 \pm 5,06$  г/л, толщина эндометрия (М-эхо) увеличилась с  $12,2 \pm 3,1$  мм до  $16,1 \pm 0,6$  мм. Объем матки уменьшился с  $269,05 \pm 32,9$  см<sup>3</sup> до  $172,4 \pm 31,2$  см<sup>3</sup>, а объем доминантного миоматозного узла – с  $22,2 \pm 2,8$  см<sup>3</sup> до  $15,4 \pm 1,4$  см<sup>3</sup>. Кроме того, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии смешанного типа, которая была диагностирована до начала лечения у 7 больных.

Шести пациенткам основной группы продолжали давать препарат еще в течение 1–4 мес. Две пациентки в возрасте 51 и 52 лет с рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазией эндометрия в анамнезе и отсутствием уменьшения размера миоматозных узлов после трех курсов УПА из-за аллергической реакции прекратили лечение. При диспансерном наблюдении в течение 8 мес они находились в состоянии естественной менопаузы. После третьего курса УПА у одной из пациенток появились незначительные побочные эффекты (потливость, приливы, повышенная утомляемость и раздражительность), которые купировались самостоятельно.

Двум больным в возрасте 35 и 42 лет с миомой матки в сочетании с аденомиозом, диффузной фиброзно-железистой мастопатией и гиперпластическим процессом эндометрия через 1 месяц после четвертого курса УПА был введен внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом. Еще двум пациенткам в репродуктивном возрасте, не планирующим беременность, при сочетанной патологии после четырех курсов препарата были назначены комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дезогестрел, с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Оперативное лечение эндоскопическими методами было проведено 14 пациенткам основной группы и 20 пациенткам группы сравнения. Объем выполненных операций представлен в табл. 2. Так, консервативная миомэктомия была выполнена в 18 случаях, субтотальная гистерэктомия – в 4 и гистерорезектоскопия – в 12. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций (см. табл. 2) было очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии после предоперационной двухмесячной подготовки с помощью препарата УПА с одновременным снижением интраоперационной кровопотери. При проведении гистерорезектоскопии также наблюдались аналогичные тенденции, но из-за небольшого клинического материала они не имели статистически достоверных различий.

### Нові аспекти у лікуванні лейоміоми матки, асоційованої з ендометріозом В.В. Камінський, Є.В. Прокопович

Незважаючи на високий рівень розвитку сучасної хірургії і фармакології, жодна з хірургічних методик (гістеректомія / міомектомія чи емболізація маткових артерій) або лікарська терапія не є гарантією відсутності у майбутньому рецидиву росту міоми матки і ендометріозу. Однак існують методи досить ефективної фармако-терапії їхніх проявів. Зокрема, високу ефективність щодо симптомів міоми і розмірів вузлів демонструють селективні модулятори прогестеронових рецепторів (СМПР), що дозволяє розглядати їх як повноцінну альтернативу хірургічному лікуванню міоми матки.

оцінювання ефективності застосування СМПР при лікуванні поєднаних гінекологічних захворювань.

У дослідження включені матеріали спостереження за 40 жінками 20–52 років з міомою матки на тлі поєднаної гінекологічної патології (ендометріоз, безплідність), яким здійснено енуклеацію міоматозних вузлів лапаротомних, лапароскопічних або трансцервікальним доступом.

Пациентки були розподілені на дві групи. В основній групі (n=20) жінки отримували СМПР – улипрісталу ацетат (УПА) 5 мг на добу протягом 3 міс. Біодоступність УПА становить 70%. Оптимальна те-

Одновременно с основной операцией у части больных было проведено рассечение спаек, ликвидация очагов наружного эндометриоза, а также проверена проходимость маточных труб.

На сегодня 16 больных из обеих групп проходят разные курсы реабилитации и подготовки к планируемому зачатию.

Из 14 прооперированных больных основной группы, получавших УПА, 8 пациенток не планировали беременности. В связи с этим после консервативной миомэктомии и гистерорезектоскопии в целях профилактики рецидивов им было продолжено лечение УПА (до 4 курсов), учитывая и предоперационное назначение препарата.

У 10–15% пациенток отмечали утолщение эндометрия ( $\geq 16$  мм по данным УЗИ в конце курса терапии) на фоне применения УПА. Это явление обратимо после прекращения лечения и восстановления менструального цикла. Обратимые изменения в эндометрии классифицировали как изменения эндометрия, вызванные применением модуляторов прогестероновых рецепторов (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, применение препарата улипрістала ацетата при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии данной категории больных.

Снижение синтеза фолликулостимулирующего гормона, подавление овуляции при сохранении уровня эстрадиола в послеоперационный период дает дополнительные преимущества, поскольку предотвращает развитие кровотечений, гематом и спаечного процесса, и, следовательно, эти пациентки имеют благоприятный прогноз для восстановления репродуктивной функции.

Важно отметить, что паллиативные эндоскопические операции после предварительной предоперационной подготовки с помощью улипрістала ацетата в течение 3 мес проходят с минимальной кровопотерей за счет снижения маточного кровотока, индукции апоптоза и уменьшения эндометриоидных гетеротопий, сокращается также продолжительность операций. При продолжительности лечения в течение 3–4 мес не развиваются побочные эффекты препарата. Эти результаты совпадают с данными как отечественных, так и зарубежных авторов и позволяют рекомендовать улипрістала ацетат для лечения больных с сочетанной гинекологической патологией.

рапевтична разова доза при даній патології становить 5 мг. Через 3 міс було проведено перше оцінювання ефективності препарату при поєднаній гінекологічної патології, потім 14 жінок були піддані оперативному лікуванню, а 6 з 20 обстежених продовжували консервативне лікування ще протягом 1–4 міс. Після операції з метою профілактики рецидиву розвитку міоми матки та ендометріозу 8 хворих продовжили лікування УПА протягом 4 міс. У групі порівняння (n=20) жінкам було проведено оперативне лікування за аналогічними показниками, але СМПР до операції їм не призначали.

Дані досліджень свідчать про те, що застосування такого селективного модулятора прогестеронових рецепторів, як улипрістала ацетат, у лікуванні міоми матки у поєднанні з ендометріозом є безпечним і таким, що добре переноситься, сприяє швидкому стійкому купіруванню маткових кровотеч, значному зменшенню розмірів вузлів і вогнищ ендометріозу, а досягнутий терапевтичний ефект зберігається і після відміни терапії.

Отже, застосування препарату улипрістала ацетату при лікуванні міоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології є високоефективним і перспективним у якості самостійного і комплексного методу терапії даної категорії хворих.

*міома матки, ендометріоз, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, улипрістала ацетат, комбіновані оральні контрацептиви.*

**New aspects in the treatment of uterine leiomyoma associated with endometriosis**

**V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych**

Despite the high level of development of modern surgery and pharmacology, none of the surgical techniques (hysterectomy / myometectomy or embolization of the uterine arteries) or drug therapy is not a guarantee of the absence of a future recurrence of uterine fibroids and endometriosis. However, there are methods of effective pharmacotherapy for their manifestations. In particular, selective progesterone receptor modulators (SMPR) demonstrate high efficacy in respect of the symptoms of myoma and the size of the nodes, which allows them to be considered as a complete alternative to the surgical treatment of uterine fibroids.

evaluation of the effectiveness of the use of SMPR in the treatment of combined gynecological diseases.

The study included materials for the observation of 40 women 20–52 years old with uterine myoma against the background of combined gynecological pathology (endometriosis, infertility), which carried out the enucleation of myomatous nodes by laparotomy, laparoscopic or transcervical access.

Patients were divided into two groups. In the main group (n=20), women received SMPR – ulipristal acetate (UPA) 5 mg daily for 3

months. The UIA's bioavailability is 70%. The optimal therapeutic single dose for the analyzed pathology is 5 mg. After 3 months, the first assessment of the effectiveness of the drug with combined gynecological pathology was conducted, then 14 women were exposed to surgical treatment, and 6 of 20 patients continued conservative treatment for another 1–4 months. After the operation to prevent the recurrence of uterine fibroids and endometriosis, 8 patients continued treatment of UPA for 4 months. In the comparison group (n=20), women underwent surgical treatment at similar rates, but the SMPR was not assigned to surgery.

Of the studies indicate that the use of such a selective modulator of progesterone receptors, like vandiliste acetate, in the treatment of uterine myomas in combination with endometriosis is safe and well tolerated, leads to rapid persistent coping of uterine bleeding, a significant decrease in the size of nodes and foci of endometriosis, and the achieved The therapeutic effect is maintained even after the abolition of therapy.

Thus, the use of the drug ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroate on the background of combined gynecologic pathology is highly effective and promising as an independent and integrated treatment method of this category of patients.

*uterine myoma, endometriosis, selective modulators of progesterone receptors, viberpatel acetate, combined oral contraceptives.*

**Сведения об авторах**

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**Прокопович Евгений Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: *pro.eugeny@ukr.net*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Tatarchuk T.F., Cossey N.V. Modern principles of treatment of uterine leiomyoma. Health of Ukraine. Thematic Issue (2012): 10–13.
2. Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments (2015). DOI 10.1007/978-3-319-10305-1.
3. Kaminsky V.V., P.V.O., Medvedev M.V. Modern principles of organ-preserving treatment of women with leiomyoma of the uterus: methodical recommendations approved by the Ministry of Health of Ukraine. 2012, Dnipropetrovsk, 32.
4. Nosenko E.N. Progesterone and uterine leiomyoma / E.N. Nosenko E.A. Skidanova // Mediko-social problems of the family. – 2013. – Т. 18, № 3. – P. 105–110.
5. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy K. «The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes» *Minerva Gynecologica*, 62(3) (2010): 225–236.
6. Shannon K. Laughlin, Jane C. Schroeder, Donna Day Baird «New Directions in the Epidemiology of Uterine Fibroids» *Seminars in Reproductive Medicine*, 03(2010): 204–217. DOI: 10.1055/s-0030-1251477.
7. Hauptmann S., Kohler G. «Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review» *Curr Obstet Gynecol Rep*, 3(2014): 186–190.
8. Stovall Dale W. «Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound» *Menopause*, 4(18) (2011): 443–450.
9. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A. «Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy» *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180(2014): 35–39.
10. Metwally M., Farquhar C.M., Li T.C. «Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed?» *Reprod Biomed Online*, 23(2011): 2–14.
11. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., et al. «Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations.» *Hum Reprod Update*, 20(2014): 309–33.
12. Dickson E., Skinner B.D. «Hysteroscopic Myomectomy: Patient Selection, Preoperative Workup and Surgical Tips and Tricks» *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 20 (6) (Suppl) (2013): S99.
13. Dariushnia S., Nikolic B., Stokes L., Spie J. «Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata» *J Vasc Interv Radiol*, 25(2014): 1737–1747.
14. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. «FIGO classification system (PA LM-COE IN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders». *Int J Gynaecol Obstet*, 113(2011):1–2.
15. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard R, Lemieszczuk B., Baro F., et al. «REARL-II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids» *N Engl J Med*, 366(2012): 421–32.
16. Donnez J., Donnez O., Dolmans M. «With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?» *Fertility and Sterility*, 102(3) (2014): 640-648.
17. Julie Kim J., Sefton E. «The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma.» *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2) (2012): 223–231.
18. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B. «Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety.» *Fertility and Sterility*, 96(2011): 5:1175–1189.
19. Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J., Bouchard R, Cirkel U., Egarter C., König K., Harfingier W., Matzko M., et al. «Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma – Related Hypermenorrhea Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF)». *J Reproduktions med Endokrinol*, 9(2) (2012): 106–26.
20. Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard R, Fauser B.C., et al. «For the REARL-III and REARL-III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate» *Fertil Steril*, 101(2014): 1565-73. e18.

Статья поступила в редакцию 12.08.17