

# Ведення пацієнок з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (Огляд канадського клінічного керівництва SOGC)

Н.Я. Жилка

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Зміни у патогенезі лейоміоми матки, а саме – доповнення існуючих теорій зменшення кількості пологів у сучасних жінок та надмірною кількістю менструацій, дають можливість окрім гормональних методів лікування лейоміоми матки досить ефективно застосовувати селективні модулятори рецепторів прогестерону.

**Ключові слова:** лейоміома матки, консервативне лікування, селективні модулятори рецепторів прогестерону.

Клінічне практичне керівництво, огляд якого пропонується, було підготовлено Робочою групою з вивчення лейоміоми матки, розглянуто консультативними комітетами клінічної гінекологічної практики, репродуктивної медицини та безплідності, сімейних лікарів та затверджено Виконавчою радою Товариства акушерів і гінекологів Канади. Реалізація цього керівництва повинна оптимізувати процес прийняття рішення пацієнтками та лікарями щодо питання подальшого спостереження або лікування лейоміоми, оцінювання перебігу захворювання та можливих варіантів лікування. Розглянуто ризики і очікувані переваги.

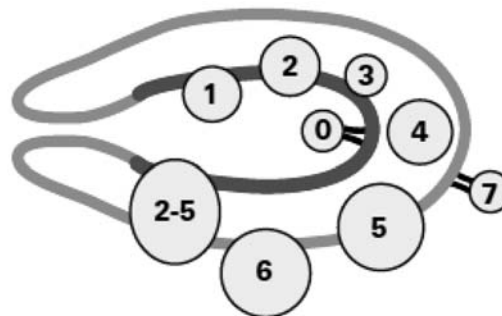
У більшості випадків міома матки перебігає безсимптомно і не вимагає втручання або подальших досліджень. У разі симптоматичних фіброзних пухлин, які спричинюють менструальні порушення (наприклад тяжкі нерегулярні і тривалі маткові кровотечі), залізодефіцитну анемію або «об'ємні» симптоми (наприклад біль/здавлення органів малого таза, обструктивні симптоми), приймається рішення про гістеректомію. Однак це не є кращим рішенням для жінок, які бажають зберегти здатність до дітонародження і/або матку. Вибір методу лікування повинен бути спрямований на зменшення симптоматики і поліпшення якості життя хворих.

Терміни «фіброматозні вузли», «міома», «лейоміома» є синонімами. Це гінекологічне захворювання дуже поширене – його діагностують у 70–80% жінок, які досягли 50-річного віку [1].

Загальний принцип класифікації – це локалізація пухлини відносно товщі міометрія, що потребує різних підходів до ведення пацієнок (таблиця).

## Системна класифікація лейоміом FIGO (Міжнародна федерація гінекології та акушерства) [2]

Підслизова лейоміома матки	<b>S (субмукозні)</b>	<b>0</b>	Усередині порожнини «на ніжці»
		<b>1</b>	Менше за 50% інтрамуральна
		<b>2</b>	Більше за 50% інтрамуральна
Інтрамуральна лейоміома матки	<b>O (інші)</b>	<b>3</b>	Контактує з ендометрієм; 100% інтрамуральна
		<b>4</b>	Інтрамуральна
<b>5</b>		Субсерозна, ≥50% інтрамуральна	
Субсерозна лейоміома матки		<b>6</b>	Субсерозна, <50% інтрамуральна
		<b>7</b>	Субсерозна «на ніжці»
Лейоміома матки неуточнена		<b>8</b>	Інші (наприклад цервікальна, так звана паразитуюча, тощо)
	<b>2-5</b>	Змішані (охоплюють як ендометрій, так і серозну тканину)	



Місце розташування лейоміом матки

**Підслизова лейоміома матки** – пухлина, ріст якої відбувається всередину порожнини матки, що спричинює її деформацію. Друга назва – субмукозна (S). Для кращого розуміння тактики ведення додають більш детальне розташування пухлини відносно відсотка залученого міометрія (малюнок):

**S – 0** – вузол знаходиться всередині та має «ніжку», якою з'єднаний з міометрієм;

**S – 1** – вузол виходить у порожнину, менше 50% якого розташовано інтрамурально;

**S – 2** – вузол виходить у порожнину, більше 50% якого розташовано інтрамурально.

**Інтрамуральна лейоміома матки** – пухлина, що розташована у товщі міометрія та не деформує порожнину матки. Вона належить до загальної групи «Інші» (O).

Для деталізації місця розташування вузла зазначається наявність контакту з ендометрієм (див. малюнок):

**O – 3** – вузол контактує з ендометрієм, на 100% розташований у товщі м'язової стінки матки;

**O – 4** – вузол розташований у товщі м'язової стінки матки без контакту з ендометрієм.

**Субсерозна лейоміома матки** – пухлина, що росте у бік червоної порожнини. Вона також належить до загальної гру-

пи «Інші» (О) та додатково характеризується рівнем залучення м'язової стінки матки (див. малюнок):

О – 5 – вузол виступає у бік черевної порожнини, більша його частина розташована у м'язовій стінці матки;

О – 6 – вузол виступає у бік черевної порожнини, менша на 50% його частина розташована у м'язовій стінці матки;

О – 7 – вузол виступає у бік черевної порожнини і з'єднаний так званою ніжкою з маткою.

**Неуточнена лейоміома матки** – діагноз актуальний лише на етапі інструментальної діагностики, в подальшому діагноз уточнюють. До цієї групи належать інші міоми, що не включені до груп S та O (O–7):

О – 8 – вузли, що мають особливе розташування, – не контактують з міометрієм, проте залучають шийку матки; ті, які розташовані у товщі круглої або широкої зв'язки, не маючи безпосереднього прикріплення до матки; та інші, так звані паразитуючі новоутворення (наприклад цервікальне).

О – 2-5 – вузли, що охоплюють як ендометрій, так і серозну тканину. Зазначають дві цифри через дефіс: перша вказує на частину вузла, пов'язану з ендометрієм, друга – на частину, що розташована ближче до черевної порожнини (див. малюнок). Наприклад, O–2-5 означає, що пухлина розташована субмукозно-субсерозно (кожна частина менше половини розташована в ендометрії та у черевній порожнині відповідно).

#### **Патофізіологія лейоміоми**

Міома матки – моноклональна пухлина, що розвивається з гладком'язової тканини матки (міометрія). Це доброякісне новоутворення, яке складається з упорядкованих міофібробластів, розташованих в об'ємному позаклітинному матриксі. Генез міоми матки залишається темою дискусій.

Клітини проліферують у помірній кількості, їхнє зростання залежить від яєчникових стероїдів – естрогену і прогестерону, тому більшість міом піддаються інволюції після менопаузи. Біологічно потужний естроген – естрадіол сприяє синтезу рецепторів прогестерону (РП) завдяки рецепторам естрогену альфа (РЕ $\alpha$ ). РП мають важливе значення для відповіді фіброзної тканини на прогестерон, що секретується яєчниками. Прогестерон і РП необхідні для росту пухлини, збільшення клітинної проліферації, виживання і підвищення утворення позаклітинного матриксу. За відсутності прогестерону та РП естроген і РЕ $\alpha$  не в змозі стимулювати ріст міоми [3].

Міоматозні вузли можуть бути поодинокими або множинними, відрізнятися за розміром, локалізацією і кровопостачанням.

Загальновідомі фактори ризику розвитку міоми матки включають: відсутність пологів в анамнезі, раннє менархе, підвищення частоти менструації, дисменорея в анамнезі, міома матки у сімейному анамнезі, африканське походження, ожиріння і вік (пік захворюваності припадає на 40–50 років). Клінічні фактори, які, можливо, збільшують ризик розвитку міоми матки, включають артеріальну гіпертензію та цукровий діабет [4].

#### **Клінічна картина лейоміоми**

Міома матки проявляється різними клінічними ознаками. Необхідність і вибір втручання повинні бути індивідуалізовані у кожній клінічній ситуації.

Найбільш поширеним симптомом лейоміоми є *патологічні маткові кровотечі* (ПМК). Механізм ПМК, асоційованих з лейоміомою, невідомий. Збільшення поверхні ендометрія, порушення судинної регуляції і гемостазу ендометрія були запропоновані як можливі пояснення [5].

*Тазовий біль* рідко пов'язаний з міомою матки і, як правило, свідчить про дегенеративні процеси, «перекрут» або

наявність аденоміозу і/або ендометріозу. Здавлювання органів малого таза, дисфункцію кишечника і сечового міхура (наприклад часте сечовипускання) можуть виявляти у разі наявності великих міоматозних вузлів. У постменопаузальний період появу болю і/або кровотечі у нових або існуючих міоматозних вузлах слід розцінювати як лейоміосаркому [6].

#### **Загроза злоякісності**

*Лейоміосаркоми.* Швидкий ріст міоми, ймовірно, не є предиктором лейоміосаркоми. Проте збільшення або поява симптомів у постменопаузальний період повинно викликати настороженість щодо підозри на злоякісність. Захворюваність на лейоміосаркому оцінюють у межах від 0,22 до 0,49%, хоча у жінок віком понад 50 років після гістеректомії вона може збільшуватися до 1% [7, 8]. Тобто жінки, які перенесли операцію з приводу міоми матки, знаходяться у групі ризику розвитку лейоміосаркоми [9].

Проблема полягає у тому, що лейоміоми і лейоміосаркоми не можна диференціювати з високою точністю за клінічними ознаками або за допомогою будь-якого методу візуалізації.

*Гладком'язові пухлини невизначеного злоякісного потенціалу.* Морфологічно існує спектр маткових гладком'язових пухлин з традиційно добре визначеними гістологічними критеріями і клінічними результатами, передбаченими в обох варіантах – за лейоміоми і лейоміосаркоми. Спектр складається з кількох варіантів зі специфічними ознаками, включаючи різні комбінації і співвідношення 3 гістологічних критеріїв (ядерна атипія, мітотичний індекс і зональний некроз), які можуть свідчити про злоякісність.

*Рекомендації.* Жінки з безсимптомним перебігом міоми повинні бути впевнені, що немає ніяких доказів, які обґрунтовують підозру щодо злоякісності, і що гістеректомія їм не показана.

#### **Діагностика**

Під час *бімануального обстеження* збільшена рухлива матка (кореляція за масою приблизно 300 г відповідає розмірам 12 тиж вагітності) з неправильними контурами дозволяє припустити наявність міоми.

*Ультрасонографія* (трансвагінальна, трансабдомінальна, контрастна соногістерографія) є найбільш широко застосовуваним методом з огляду на доступність, особливо для оцінювання росту міоми, якщо вузли не можна пальпувати з достатньою точністю [10]. Контрастування і 2D- та 3D-соногістерографія є дуже точними діагностичними процедурами для виявлення підслизових уражень [11, 12].

*КТ* має обмежену цінність у диференціації локалізації міом щодо ендометрія або міометрія [13].

*MPT* є найбільш точним методом в оцінюванні придатків [14] і матки, оскільки дає інформацію про розміри, локалізацію, кількість і кровопостачання лейоміоми, а також про наявність іншої патології матки, у тому числі аденоміозу і/або аденоміоми [15–17].

#### **Лікування лейоміоми**

Більшість лейоміом матки має перебіг безсимптомний і не потребує лікування. Проте від 20% до 50% міом – симптоматичні, що є причиною ПМК, залізодефіцитної анемії, здавлення тазових органів і/або проблем репродукції [18] та може потребувати лікування. Лікування жінок з лейоміомою має бути індивідуалізованим на підставі симптомів, розмірів і локалізації вузлів, віку, потреб і бажання пацієнток щодо збереження фертильності або матки, можливостей терапії і досвіду лікаря.

Симптоматичні міоми матки можна лікувати консервативно, хірургічно або комбінуючи ці методи.

На сьогодні з'явилися і розробляються нові методи лікування на рівні рецепторів і генів, що в кінцевому підсумку може забезпечити більш довгострокові можливості [19].

Оскільки естрогенна регуляція рецепторів естрогену та прогестерону під час фолікулінової фази відбувається слідом за прогестероніндукованим мітогенезом протягом лютеїнової фази, всі гормональні методи лікування для контролю маткових кровотеч регулюють дію цих двох статевих гормонів.

#### *Оральні контрацептиви*

Відсутні докази того, що низькі дози оральних контрацептивів спричинюють доброякісний ріст міоматозних вузлів. Отже, міома матки не є протипоказанням до їхнього застосування. Оральні контрацептиви зумовлюють зниження менструальних кровотеч і можуть попереджувати розвиток міоми матки [20].

#### *Прогестини/левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система (ЛНВ ВМС)*

Прогестагени – натуральні або синтетичні гестагени, які потенційно можуть справляти подвійну дію на ріст міоми. У той час як природний гормон прогестерон збільшує епідермальний фактор росту, який стимулює збільшення міоми, він також пригнічує інсуліноподібний фактор росту-1, що інгібує ріст [21]. Прогестагени також знижують регуляцію естрогену і прогестерону у матці, що може діяти як ще один механізм для модулювання розвитку і росту міоми [22]. Отже, і натуральний прогестерон, і синтетичні прогестини зумовлюють атрофію ендометрія, що зменшує менструальні крововтрати у жінок з міомами. В одному з досліджень встановлено, що ЛНВ ВМС значно знижують менструальну кровотрату і обсяг матки у жінок з менорагіями, міоматозним вузлами і без них, у той самий час несуттєво знижуючи розмір міоми [23].

В іншому дослідженні виявлено, що ЛНС ВМС була більш ефективною у зменшенні менструальної крововтрати, ніж комбіновані оральні контрацептиви у жінок з міомою, що асоціюються з виникненням менорагій, хоча частка невіддалого лікування була однаковою в обох групах [20].

Систематичний огляд повідомляє про застосування оральних прогестагенів і ЛНС ВМС для лікування лейоміоми. Деякі автори виявили, що оральний прогестаген лінестренол не такий ефективний, як леупролін, у зменшенні міоми матки розміром 16 тиж [24], і дійшли висновку, що не вистачає доказів для рекомендацій використовувати прогестагени для лікування жінок з міоматозними вузлами у пременопаузальний період [25].

#### *Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону*

Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) доступні у формі назального спрею, підшкірних ін'єкцій і ін'єкцій пролонгованої дії. У середньому можна очікувати зменшення розмірів міоми до 50% від їхнього початкового об'єму протягом 3 міс лікування. Однак лікування агоністами ГнРГ обмежується інтервалом від 3 до 6 міс, після чого, як правило, протягом 12 тиж відбувається відновлення розмірів міоматозних вузлів. Тривале застосування агоністів ГнРГ з терапією естрогенами під прикриттям вимагає додаткових досліджень. Проте є дані, що терапія під прикриттям прогестинами негативно впливає на ефективність агоністів ГнРГ щодо розмірів міоми [26, 27].

Агоністи ГнРГ корисні до операції, щоб зменшити розміри вузлів і анемію, асоційовану з матковими кровотечами [28].

#### *Антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону*

У той час як агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) впливають на знижувальну регуляцію і десенсibilізацію рецепторів ГнРГ, антагоністи ГнРГ працюють за класичним механізмом конкурентного блокування. Основна перевага використання антагоністів ГнРГ – відсутність первинного піку, властивого агоністам ГнРГ, ефекту стимуляції надфізіологічного рівня фолікулоstimулювального і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу та, отже, більш швидкий початок дії і менший період лікування [29, 30].

Використання антагоністів ГнРГ у лікуванні міоми матки потребує подальших досліджень.

#### *Андрогени (даназол)*

Даназол – похідний 17 $\alpha$ -етинілтестостерону. Він конкурує у зв'язуванні рецепторів з природними андрогенами, прогестероном, глюкокортикоїдами і діє на різних рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі матки. Крім своїх андрогенних ефектів, він також знижує рівень естрогену, пригнічуючи секрецію гонадотропіну на рівні гіпоталамусу, та інгібує стероїдогенез яєчників [31].

Даназол зумовлює зниження обсягу міоми на 20–25% [32]. Хоча використання даназолу для зменшення розмірів міоми матки було описано у когортичних дослідженнях, систематичний огляд не виявив будь-яких рандомізованих досліджень, що порівнюють його ефективність з плацебо або іншими препаратами [33].

Довгострокова відповідь на даназол незначна, його застосування доцільно лише для зменшення розмірів міоми у разі важких менструальних кровотеч [32].

#### *Інгібітори ароматази (летрозол)*

Інгібітори ароматази – клас лікарських препаратів, які використовують для зниження концентрації естрогенів у крові і підвищення рівня власного тестостерону та гонадотропних гормонів. Інгібітори ароматази можна використовувати для блокування активності ароматази і росту лейоміоми [34].

Летрозол, інгібітор ароматази, пригнічує перетворення андрогенів в естроген. У систематичному огляді є тільки одне дослідження. За використання летрозолу об'єм міоми зменшувався на 46%, а за використання агоніста ГнРГ – на 32% після 12 тиж лікування, хоча ці результати не були статистично значущими. Автори дійшли висновку, що на сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання інгібіторів ароматази у лікуванні жінок з фіброміомою [35].

#### *Антагоністи естрогенових рецепторів (фулвестрант)*

Антагоніст рецепторів естрогену фулвестрант зумовлює деградацію і знижує регуляцію рецепторів естрогену [36]. Проте фулвестрант не був настільки ж ефективний, як агоніст ГнРГ гозерелін, у зменшенні розмірів вузлів і обсягу міоми та індукуванні аменореї [37].

#### *Селективні модулятори рецепторів естрогену*

Селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) є нестероїдними препаратами, які зв'язуються з рецепторами естрогену і можуть діяти як агоністи або антагоністи, щоб справляти тканино-специфічні ефекти. Їх, як правило, використовують для лікування і профілактики рецидивів естрогенпозитивного раку грудної залози. Тамоксифен проявляє властивість агоніста відносно матки, але найбільш вивченим СМРЕ для лікування лейоміоми є ралоксифен [38, 39]. З огляду на суперечливі і обмежені дані відносно використання ралоксифену у формі монотерапії



# ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

*Лагідне лікування лейоміоми матки*



- *препарат вибору для лікування лейоміоми матки*
- *безпечне та надійне лікування*



ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТС G03X B01. Виробник. ЗАТ "Обнінська хіміко-фармацевтична компанія", Російська Федерація. Побічні реакції: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

важко встановити його справжню ефективність щодо міоми матки, хоча він може бути корисним доповненням до агоністів ГнРГ у стимулюванні її регресу.

*Селективні модулятори рецепторів прогестерону*

У порівнянні з міометрієм міома гіперекспресує рецептори естрогену і прогестерону [40], створюючи «перехресні переходи» між РП і РЕ [41]. Було встановлено, що міоми ростуть в основному протягом секреторної фази менструального циклу [42, 32], і екзогенний прогестерон збільшує мітотичну активність і клітинність у фіброматозних вузлах [44].

У рандомізованому дослідженні аналога ГнРГ з терапією під прикриттям прогестинів у порівнянні з терапією під прикриттям прогестинів і естрогенів було виявлено, що у більшості випадків додавання одного прогестину (але не прогестин + естроген) нівелює ефект аналога ГнРГ щодо зменшення об'єму міоми матки [45]. Отже, прогестерон зумовлював ріст міоми, і ці спостереження стимулювали дослідження ефективності антагоністів прогестерону і/або препаратів селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП). СМРП є лігандами рецепторів прогестерону і можуть справляти агоністичну, антагоністичну, часткову або змішану дію на прогестерон у тканинах-мішенях [46].

*Міфепристон*

Міфепристон (RU-486) є СМРП, який справляє майже чисті антагоністичні ефекти і може безпосередньо інгібувати прогестерон у міометрії і лейоміомі. Мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень за участі 780 жінок у період премопаузи з симптомами лейоміоми (2013) свідчить, що міфепристон значно зменшує об'єм лейоміоми і полегшує асоційовані з нею симптоми. Автори рекомендують його вживання у дозі 2,5 мг/день протягом від 3 до 6 міс як оптимальне лікування. Існує недостатньо доказів, що лікування міфепристоном призводить до атипової гіперплазії ендометрія [47]. На ринку України дана молекула представлена препаратом Гінестрил, який показаний для лікування лейоміоми.

**Ведение пациенток с лейомиомой матки. Консервативные методы лечения (Обзор канадского клинического руководства SOGC) Н.Я. Жилка**

Изменения в патогенезе миомы матки, а именно – дополнение существующих теорий уменьшением количества родов у современных женщин и избыточным количеством менструаций, позволяют кроме гормональных методов лечения миомы матки довольно эффективно применять селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, консервативное лечение, селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

**Сведения об авторе**

**Жилка Надежда Яковлевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 790-85-85. E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.  
 2. Munro MG, Cntchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System ("PALM-COEN") for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.  
 3. Bulun SE. Uterine broids. *N Engl J Med* 2013;369:1344–55.  
 4. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine

*Уліпристалу ацетат*

Уліпристалу ацетат (УПА) є СМРП, який також демонструє антипроліферативну дію на клітини лейоміоми та ендометрія [48]. Одне РКД, у якому досліджували ефективність УПА у порівнянні з плацебо до хірургічного лікування при симптомній міомі матки, засвідчило зниження її розмірів з 13 тиж на 21,2% і 12,3% за використання дози 5 і 10 мг УПА відповідно [49]. Пацієнтки також відзначали суттєве зменшення маткової кровотечі. У паралельному РКД УПА був не менш ефективний, ніж лейпролід ацетат, у контролі тяжких менструальних кровотеч: 90% у групі 5 мг і 98% – у групі 10 мг УПА порівняно з 89% у групі лейпролід ацетату. Проте стосовно розмірів матки зменшення на 47% у групі лейпролід ацетату було значно більше, ніж зменшення на 20% у групі 5 мг і на 22% – у групі 10 мг за вживання УПА [50].

Відзначено зміни ендометрія, які були доброякісними і повністю оборотними [50]. Ці зміни могли бути інтерпретовані патоморфологом як гіперплазія ендометрія, якщо фахівець не був повідомлений, що пацієнтка застосовувала УПА. Важливо, щоб патоморфологи під час вивчення зразків володіли повною інформацією про застосування пацієнткою УПА.

**Висновки щодо ефективних методів консервативного лікування лейоміоми за ступенем доказовості:**

1. Ефективні методи лікування жінок з аномальними матковими кровотечами, асоційованими з міомою матки, включають: левоноргестрелвмісні внутрішньоматкові системи (I), аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (I), селективні модулятори рецепторів прогестерону (міфепристон, уліпристал) (I), оральні контрацептиви (II2), прогестини (II2) і даназол (II2).
2. Ефективні методи лікування жінок з «об'ємним» симптомним перебігом, пов'язаним з міомою матки, включають СМРП (міфепристон, уліпристал) та аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (I).

**Doing patsyentok c leyomyomoy uterus. Conservative treatment methods (Overview of the Canadian SOGC Clinical Manual) N.Ya. Zhylka**

Changes in the pathogenesis of cancer myomy, namely dopolnnye of existing theories Reduction Quantity women in modern child-birth and menstruation Quantity yzbytochnoe allows us except hormonalnyh methods of treatment of uterine myomy dovolno efektyvno Apply selektyvnyye modulyatory progesterone receptors.

**Key words:** leiomyoma of the uterus, konservatyvnoe treatment, selective progesterone receptor modulator.

leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54.  
 5. Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Monyama S, Masuzaki H, et al. Differential in ltration of macrophages and prostaglandin by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2006;21:2545–54.  
 6. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):180–3.  
 7. Parker WH, Fu YS, Bereck JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.  
 8. Leibsohn S, d'Ablang G, Mishell DR

- Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968-74; discussion 974-6.
9. Knight J, Falcone T. Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma. *J Mm Invas Gynecol* 2014;21:319-20.
10. Cantuana GH, Anglioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound before hysterectomy for uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1998;92:109-12.
11. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
12. Makns N, Kalmantis K, Startados N, Papadimitriou A, Mantzans G, Antsaklis A. Three dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *IntJ Gynecol Obstet* 2007;95:6-9.
13. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:245-76.
14. Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:732-40.
15. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409-15.
16. Omary RA, Vasireddy S, Chnsman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *J Vase Interv Radiol* 2002;13:1149-53.
17. Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, et al. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Mm Invas Gynecol* 2012;19:620-6.
18. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know. *Obstet Gynecol* 2002;100:8-17.
19. Al-Hendy A, Salama S. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:385-400.
20. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaahar MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for broid-related menorrhagia. *IntJ Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30.
21. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010;82:435-41.
22. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;11;83:4092-6.
23. Magalhaes J, Aldngih JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193-8.
24. Verspyck E, Marpeau L, Lucas C. Leuprorelm depot 3.75 mg versus lynestrolon in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:7-13.
25. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progesterone-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
26. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-23.
27. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rem MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "addback" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1439-45.
28. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *The Leuprolide Study Group. Obstet Gynecol* 1991;77:720-5.
29. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Human Reprod* 1994;9:767-9.
30. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Cathermo WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril* 2012;98:1299-307.
31. Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Stergiopoulos K, Kalogeropoulos A. Danazol in uences gonadotropin secretion acting at the hypothalamic level. *IntJ Gynaecol Obstet* 1994;45:241-6.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *IntJ Gynaecol Obstet* 2001;73:285-94.
33. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007692.
34. Sumitani H, Shozo M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/ paracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852-61.
35. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009505.
36. Wakelng AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991;51:3867-73.
37. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1380-9.
38. Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:431-7.
39. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
40. Chegini N, Ma C, Tang XM, Williams RS. Effects of GnRH analogues, Cadd-back steroid therapy, antiestrogen and antiprogesterms on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1071-8.
41. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:2037-41.
42. Kawaguchi K, Fujin S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mon T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:637-41.
43. Kawaguchi K, Fujin S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:309-15.
44. Seagaloff A, Weed JC, Sternberg WH, Parson W. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9:1273-91.
45. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rem MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618-25.
46. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Wmkel C, Schubert G, Eiger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423-38.
47. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1722-6.
48. Chabbert-Buffet N, Pmtiaux-Kairis A, Bouchard P; VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3582-9.
49. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
50. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.

Статья поступила в редакцию 02.06.17