



Новое в гормональной регуляции развития миомы матки

Т.Ф. Татарчук, д.мед.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заведующая отделением;

Н.В. Косей, д.мед.н., отделение эндокринной гинекологии

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Представлены основные механизмы патогенеза миомы матки как гормонально зависимой опухоли, в котором ключевую роль играет прогестерон. При ведении пациенток этой категории приоритет отдается медикаментозной терапии. В частности, особое внимание уделено новому классу препаратов – антигестагенам (антипрогестинам). В ходе клинических исследований были получены убедительные данные о безопасности и эффективности улипристала ацетата в уменьшении миоматозных узлов, прекращении маточных кровотечений и купировании болевого синдрома на фоне этого заболевания.

Ключевые слова: миома матки, прогестерон, антигестагены, улипристала ацетат.

Миома матки является одной из наиболее актуальных проблем гинекологии вследствие широкой распространенности, «омоложения» данного заболевания, а также того отрицательного влияния, которое она оказывает на состояние здоровья и репродуктивную функцию женщин. Известно, что эта патология не только существенно снижает качество жизни больных, вызывая ряд неблагоприятных физиологических, психологических и социальных последствий, но и может приводить к бесплодию (48-55,3% случаев), вызывать интенсивные кровотечения (менометроррагии) (66%), болевой синдром (58%), компрессию соседних органов (23%), осложнения беременности (10-30%), быть причиной невынашивания (14-18%). Все вышеперечисленное значительно снижает шансы на реализацию репродуктивного потенциала женщины [1, 2].

Обобщенные результаты систематических обзоров (Klatsky P.C., Tran N.D., 2008; Pritts E.A. et al., 2009; Sunkara S.K. et al., 2010) указывают на то, что наличие субмукозных и интрамуральных миоматозных узлов снижает вероятность наступления беременности и ее благополучного вынашивания [3, 4]. Все больше данных свидетельствует о «немеханическом» влиянии миомы на имплантацию и нормальную гестацию (локальный гормонотез, особенности ангиогенеза). Установлено, что наличие интрамуральных миом, деформирующих полость матки, снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий.

В 20-50% случаев лейомиому матки диагностируют у женщин репродуктивного возраста, при этом более высокие показатели заболеваемости имеют место у лиц старших возрастных групп.

На протяжении многих десятилетий доминировал радикальный подход к лечению пациенток с миомой матки, однако сегодня более приоритетными являются медикаментозная терапия и органосохраняющие хирургические методики, включающие [5, 6]:

- консервативную миомэктомию лапаротомным, лапароскопическим или вагинальным доступом;
- миолизис с использованием лазерного луча, диатермии, крио- или радиочастотного воздействия – лапароскопический, транскутанный или внутриматочный;
- гистероскопическую резекцию миомы (золотой стандарт при субмукозном расположении узлов), абляцию эндометрия;
- сфокусированный высокочастотный ультразвук;
- рентгеноваскулярную билатеральную эмболизацию маточных артерий (ЭМА);
- лапароскопическую или вагинальную окклюзию маточных артерий.

Очень важно, что не только женщины с репродуктивными планами, но и осуществившие их, а также пациентки на этапе угасания фертильности имеют возможность избежать радикальной операции и связанных с ней рисков.



Согласно систематическому обзору (Торепано G., 2008), в котором сравнивались исходы применения различных органосохраняющих технологий в лечении лейомиомы матки, установлено, что наилучшие профили эффективности и безопасности наблюдаются при миомэктомии, ЭМА и гистероскопической резекции. При этом данные методы являются наиболее доступными и широко распространенными в клинической практике. Следует помнить о рисках, сопровождающих консервативную миомэктомию, в частности интраоперационных осложнений (кровотечение, травма близлежащих органов), анестезиологических и тромбоэмболических событий, осложнений воспалительного характера, гистопатического разрыва матки при последующих беременностях. Кроме того, необходимо учитывать вероятность повторного развития лейомиомы (в 10-58% случаев), а также возможную недостаточную эффективность этого лечебного мероприятия [7-9].

Проблема патогенеза гормонозависимых опухолей и гиперпластических процессов, развивающихся в тканях органов женской половой сферы, продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. До сих пор продолжается дискуссия о том, является ли миома матки гормонозависимой опухолью. К фактам в пользу данного утверждения можно отнести то, что лейомиома не встречается до менархе; рост и клиническая манифестация заболевания приходится на репродуктивный период, регрессия – на постменопаузальный. Лечение женщин в постменопаузе комбинацией эстрогенов и прогестина приводит к более высокой пролиферативной активности в сравнении с моноэстрогенами. Назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с прогестинами замедляет уменьшение размеров опухоли, наблюдающееся при применении только агонистов ГнРГ. Аргументы против вышеуказанного утверждения заключаются в том, что концентрация половых стероидов в центральном кровотоке у пациенток с лейомиомой матки чаще находится в пределах репродуктивных значений. Кроме того, установлено, что гиперэстрогения на фоне ановуляции не вызывает роста миомы.

В настоящее время доказанными этиопатогенетическими факторами развития лейомиомы матки являются половые стероиды. Существенные различия выявлены в уровне гормонов и их рецепторов в самой ткани миоматозных узлов. В частности, уровень эстрадиола в сосудах матки с миомой выше, чем в гистологически неизменной ткани миометрия. Такое различие, по-видимому, связано с местным синтезом гормона. Клетки лейомиомы экспрессируют два фермента синтеза эстрогенов *in situ* – ароматазу и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу, тогда как в неизменных клетках миометрия (ткань далее 2 см от капсулы

миомы) подобная экспрессия отсутствует. Повышению концентрации эстрадиола в ткани способствует не только активация его синтеза, но и ингибирование процессов катаболизма. Катехол-О-метилтрансфераза – фермент, осуществляющий конверсию катехолэстрогенов в их метилированные производные, проявляющие митогенное действие. Повышение активности этого фермента сопровождается гиперэстрогенией, способствующей прогрессированию миомы, а также приводит к истощению запаса катехолэстрогенов и накоплению межклеточного матрикса. Уровень эстрогенных рецепторов (обеих изоформ) в лейомиоме матки значительно выше, чем в аутентичной ткани.

Результаты последних исследований показали значительную роль прогестерона в патогенезе миомы матки. Известны многочисленные примеры ускорения роста миомы, увеличения ее клеточности и митотической активности на фоне лечения препаратами прогестерона. В присутствии последнего эстрогены способны усиливать свое воздействие на митотическую активность миомы и миометрия. В дальнейшем появилось больше фактов, предполагающих центральную роль прогестерона в росте лейомиомы матки. Рядом клинических и биохимических данных подтверждена правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и таким образом способствовать развитию миомы матки. Об этом свидетельствуют данные об ускорении роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличение экспрессии Ki-67 (антигена клеточной пролиферации) в нормальном миометрии в ту же фазу. Прогестерон в отличие от эстрогенов играет важную роль в экспрессии Vcl-2 (онкопротеин, ингибитор апоптоза) в ткани миомы, значительно превышая таковую в интактном миометрии, где он практически не обнаруживается. В ходе исследований было выявлено, что более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона. Это указывает на то, что данный гормон активно участвует в периферическом росте миомы, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они в свою очередь способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в лейомиоме. Также отмечено, что прогестерон угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов в миометрии. Таким образом, он способен оказывать двойное действие на лейомиому: во-первых, блокируя действие эстрогенов, угнетать экспрессию их рецепторов; во-вторых, осуществлять воздействие непосредственно через свои рецепторы.

На сегодняшний день логическая концепция патогенеза миомы матки неразрывно связана с проблемами ангиогенеза и существенно дополнена благодаря открытию полипептидных факторов роста. Под действием половых стероидов эпидермальный фактор роста (EGF)



и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) стимулируют клеточную пролиферацию и подавляют апоптоз в клетках лейомиомы. Прогестерон в миоме стимулирует ее рост путем повышения синтеза EGF, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и уменьшения экспрессии фактора некроза опухоли α ; тормозит апоптоз за счет активации антиапоптотического белка Bcl-2; ингибирует рост путем уменьшения активности IGF-1. Эстрадиол повышает экспрессию рецепторов EGF в клетках миомы. Таким образом, эффект прогестерона на клетки миомы зависит от локальных гормоноподобных факторов и веществ экстрацеллюлярного матрикса [10, 11].

У пациенток с лейомиомой имеет место нарушение количественного соотношения прогестероновых рецепторов типов А и В в сторону избыточного содержания последних. Также доказано, что концентрация эстрогенных и прогестероновых рецепторов выше в миоме, нежели в миометрии. Нормальный эндометрий содержит много стромальных клеток с множеством прогестероновых рецепторов, что влияет на пролиферацию и дифференциацию эпителиальных клеток и защищает от канцерогенных процессов. В молочной железе (МЖ) и миоме основными клетками-мишенями прогестерона являются эпителиальные клетки МЖ и лейомиоциты, а специфически организованного стромального компонента со значительной экспрессией прогестероновых рецепторов относительно мало, поэтому может нарушиться регуляторное влияние стромы на миоциты.

Механизм возникновения лейомиомы матки представляется следующим образом. В здоровом миометрии, кроме миоцитов, имеются стволовые клетки миометрия, которые являются резервным пулом клеток, обеспечивающих рост матки при беременности. Миоциты снабжены эстрогенными и прогестероновыми рецепторами, в то время как стволовые клетки не имеют собственных рецепторов к стероидным гормонам, и их регуляция осуществляется от миоцитов через межклеточное вещество посредством воздействия факторов роста и других биохимических тканевых регуляторных механизмов.

При наличии или появлении каких-либо дефектов в клетке, в частности нестабильности генома, изменений из-за эпигенетических влияний и пр., стволовая клетка миометрия может искаженно воспринимать биохимические сигналы, вследствие чего она превращается в стволовую клетку лейомиомы. Впоследствии такая клетка делится, что приводит к появлению миоматозного узла, который растет, раздвигая миометрий.

По данным последних экспериментальных исследований, роль прогестерона в росте лейомиомы матки не вызывает сомнений вследствие доказанной эффективности селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. Прогестерон, воздействуя на свои рецепторы, увеличивает объем

опухоли, стимулируя пролиферацию клеток и накопление экстрацеллюлярного матрикса. Эстрадиол, не являясь митогеном, необходим для роста миомы, поскольку он сенситизирует в ней рецепторы прогестерона (Ishikawa H., 2010).

Понимание механизмов развития лейомиомы, индуцируемого и регулируемого прогестероном, положило начало таргетной терапии этого заболевания. Учеными были разработаны химические вещества, способные воздействовать на прогестероновые рецепторы. В результате этого появился новый класс фармпрепаратов – антигестагены (антипрогестины), которые в зависимости от их воздействия на различные виды рецепторов делятся на группы от его полных блокаторов до агонистов. Одним из первых препаратов антипрогестагенного ряда был мифепристон (RU-486), являющийся полным блокатором (антагонистом) прогестероновых рецепторов [12]. В исследованиях эффективности и безопасности антипрогестинов показано, что сейчас самой перспективной является группа селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, наиболее изученный из которых – улипристала ацетат (УПА).

УПА, характеризующийся частичным тканеспецифическим антипрогестероновым действием, оказывает в матке антипролиферативный, антифиброзный и проапоптотический эффекты по отношению к клеткам миомы, но не по отношению к здоровым миоцитам, что приводит к уменьшению размеров узлов. Взаимодействие УПА с эндометрием вызывает аменорею или снижение интенсивности кровотечений уже к 10-му дню терапии, а также купирование болевого синдрома, что имеет большое значение при симптомном течении миомы. При применении УПА можно наблюдать специфическое для селективных модуляторов прогестероновых рецепторов изменение эндометрия (progesterone receptor modulator associated endometrial changes, PAEC), которое можно ошибочно принять за гиперплазию эндометрия. При PAEC на фоне слабой пролиферации в эндометрии отмечается кистозное расширение желез. Эти изменения встречаются у 60% женщин, носят обратимый характер и не требуют прекращения терапии. При этом эпителий желез выстлан низким кубическим неактивным эпителием в отличие от высоких столбчатых клеток при истинной гиперплазии.

В гипофизе УПА селективно блокирует действие прогестерона, уменьшая секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), приводя к ановуляции. При этом концентрация эстрадиола поддерживается на уровне середины фолликулярной фазы нормального цикла. Препарат применяется для подготовки пациенток старше 18 лет к оперативному лечению и назначается на 3 мес перед операцией. Однако после отмены такого лечения его эффекты сохраняются на протяжении полугода, что позволяет планировать



хирургическое вмешательство в этот период. Клинический эффект достигается при ежедневном точном введении 5 мг УПА.

Эффективность и безопасность УПА в качестве препарата для терапии миомы матки были оценены в клинических исследованиях III фазы. Среди них особое место занимают исследования PEARL I, II и III.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании PEARL I [13] изучали эффективность и безопасность УПА по сравнению с плацебо при подготовке пациенток с симптомными миомами матки к плановому оперативному лечению. Участниц (n=242) с симптомной миомой матки и анемией рандомизировали в группы для получения с 4-го дня цикла на протяжении 13 нед 5 и 10 мг УПА в день или плацебо в сочетании с препаратом железа во всех случаях. Результатами исследования продемонстрировано прекращение менструальных кровотечений в 91,5 и 92,5% случаев при приеме 5 и 10 мг УПА соответственно по сравнению с лишь 18,8% женщин, получавших плацебо. При этом у 75,9 и 82,7% лиц из групп УПА прекращение кровотечения наступало уже на 8-й день терапии по сравнению с 6% – в группе плацебо. Также по данным серийных УЗИ и МРТ было зарегистрировано значительное уменьшение размеров узлов (как минимум на 25% по сравнению с плацебо). Кроме того, отмечалось уменьшение боли и жалоб, обусловленных миомой матки, при применении обеих дозировок УПА.

Целью клинического испытания PEARL II [14] была оценка эффективности и безопасности применения 5 и 10 мг УПА в течение 13 нед в сравнении с агонистом ГнРГ лейпрорелина ацетатом в терапии миомы матки у 307 женщин, которым было запланировано ее хирургическое лечение. Согласно результатам этого исследования, на 13-й неделе лечения у 90,3 и 97,9% пациенток, получавших соответственно 5 и 10 мг УПА в день, а также у 89,1% – из группы лейпрорелина было зарегистрировано прекращение маточных кровотечений. При этом имели место существенные отличия во времени наступления терапевтического эффекта: сроки его достижения при применении агониста ГнРГ составили не 7-10 дней, как в группах УПА, а около 28 дней. При всех вариантах лечения было зарегистрировано уменьшение объема трех самых больших миом (вторичная конечная точка); медиана уменьшения объема через 13 нед терапии составила 36% в группе приема 5 мг УПА, 42% – 10 мг УПА и 53% – в группе лейпрорелина ацетата. По сравнению с применением агониста ГнРГ в группах УПА наблюдалось меньше побочных эффектов.

В 2014 г. были опубликованы результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований PEARL III и PEARL III extension, в которых изучали эффективность и безопасность

УПА при длительном лечении симптомной миомы матки [15]. Первичная цель исследования PEARL III заключалась в определении удельного веса пациенток, у которых наступит аменорея (отсутствие кровянистых выделений из влагалища в течение 35 дней) к концу каждого цикла терапии 10 мг УПА. Вторичными целями были: время, необходимое для прекращения маточных кровотечений; уменьшение размеров миомы по данным УЗИ; купирование боли и улучшение качества жизни. После 4 курсов УПА у 90% испытуемых прекратились маточные кровотечения и кровомазания, у 80% – было зарегистрировано уменьшение размера миом на $\geq 25\%$; качество жизни пациенток восстановилось до уровня такового у здоровой женщины. Таким образом, результаты исследования PEARL III свидетельствуют о том, что длительное применение УПА для лечения симптомной миомы матки является безопасным и хорошо переносимым, приводит к быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов, а достигнутый терапевтический эффект сохраняется и после отмены терапии. Назначение более чем одного курса терапии УПА повышает ее эффективность (некорректно делать вывод об эффективности лечения по истечении только одного курса).

В последнее время значительное внимание при ведении пациенток с лейомиомой уделяется коррекции уровня пролактина – гормона, участвующего в туморогенезе (повышает содержание ДНК и РНК, ускоряет синтез белка, повышает активность фосфатаз и других ферментов). Кроме того, пролактин угнетает апоптоз – естественную гибель клеток, что тоже может способствовать росту опухолей. Гормон также стимулирует синтез IGF-1, который сам является значительным стимулятором опухолевого роста.

В ГУ «ИПАГ НАМН Украины» с целью изучения влияния фитопрепарата мастодион на уровень пролактина у пациенток с лейомиомой матки и доброкачественными образованиями МЖ проведено сравнительное исследование. Участницы были разделены на три группы: получающие мастодион в каплях, в таблетках и группу контроля. Проведенные исследования показали наличие гиперпролактинемии у 39% женщин с изолированным ростом лейомиомы и у 48% – в случае сочетания ее с патологией МЖ. Среди пациенток с умеренно повышенной концентрацией пролактина (до 45 нг/мл) в центральной кровотоке на фоне терапии мастодионом в 86,8% случаев наблюдалась ее нормализация до физиологических значений. При этом ни в одном из случаев не отмечено падения уровня гормона до низких показателей (1-2 нг/мл), что иногда имеет место при назначении синтетических ингибиторов секреции пролактина.

Несмотря на достижения медикаментозной терапии у пациенток с миомой матки, приходится



констатировать, что хирургический метод по-прежнему является ведущим.

1. Лапароскопическая миомэктомия показана при:

- размерах лейомиомы < 10-12 см;
- наличии не более чем 3-4 интрамуральных узлов;
- объемах интрамуральных узлов > 3-5 см с искажением полости матки в случае бесплодия.

2. Гистероскопическая миомэктомия рекомендуется при:

- субмукозном узле ≤ 5 см;
- частично субмукозно-интрамуральной миоме > 5-6 см (в два шага).

3. Лапароскопическая гистерэктомия (при отсутствии желанья забеременеть) показана, если размер матки < 13-14 нед.

Следует помнить, что наличие анемии даже средней степени тяжести ($Hb < 90$ г/л) ассоциируется со значительным и независимым риском образования тромбов в крупных венах. Поэтому важным этапом является подготовка к операции и в первую очередь коррекция анемии.

Основным преимуществом консервативной миомэктомии является полное удаление визуализируемых или пальпируемых узлов при сохранении органа. В то же время миомэктомия, выполненная даже с использованием современных малоинвазивных методик (лапароскопия, гистероскопия), является инвазивной процедурой и не лишена хирургических (спайкообразование, кровотечение) и анестезиологических рисков. Кроме того, ее проведение не исключает риск образования нового миоматозного узла на фоне факторов, инициировавших рост первичной опухоли. Так, риск рецидива миомы повышается со временем, прошедшим после операции: через 1 год он возрастает на 15,3%; через 3 года – на 43,8%; через 5 лет – на 62,1%. К факторам риска относят возраст пациентки 35 лет и старше, размеры узлов ≥ 10 см в диаметре, наличие множественной миомы матки.

Благодаря своей эффективности и минимальной инвазивности наиболее популярным среди методов органосохраняющего лечения миомы матки является рентгеноваскулярная билатеральная ЭМА. К безусловным преимуществам этого метода относятся: отсутствие необходимости вхождения в брюшную полость и сохранение целостности ткани матки, отсутствие необходимости в общей анестезии, минимальная кровопотеря, а также возможность воздействовать на множественные узлы различных размеров и локализации. Недостатком ЭМА можно считать развитие постэмболизационного синдрома, включающего болевой синдром ишемической этиологии, лихорадку или субфебрилитет, общее недомогание, тошноту, иногда рвоту, наличие слизисто-кровянистых выделений из половых путей. После ЭМА рождение миоматозных узлов может происходить путем коагуляционного (асептического) или колликвационного (септического) некроза.

После ЭМА возможны беременность и рождение ребенка, что уже доказано большим количеством описаний физиологических родов после этого вмешательства.

По данным систематического обзора и мета-анализа (Shilpi Sud, Abha Maheshwari, Siladitya Bhattacharya, 2009), показатели живорождения после ЭМА составили 57,8% (137/237) в сравнении с 77,4% (1759/2273) после миомэктомии ($p < 0,001$). Риски самопроизвольного аборта, приращения или отслойки плаценты, преэклампсии не отличались при выполнении вышеуказанных оперативных вмешательств. Отмечено, что после ЭМА наблюдался более высокий риск преждевременных родов и послеродовых кровотечений. Однако авторы большинства исследований признают, что характеристики миом, подвергавшихся хирургическому лечению и ЭМА, не были полностью идентичны.

Алгоритмы лечения пациенток с миомой матки в наиболее распространенных клинических ситуациях представлены на схемах 1, 2.

Известно, что у женщин с лейомиомой в 2 раза выше вероятность развития осложнений:

- во время беременности:
 - кровотечение на ранних сроках;
 - самопроизвольное прерывание беременности;
 - анемия;
 - задержка внутриутробного развития;
 - нарушение трофики плода;
 - фетоплацентарная недостаточность;
 - предлежание плаценты;
- во время родов:
 - преждевременные роды (относительный риск [ОР] 1,57);
 - преждевременный разрыв плодных оболочек;
 - неправильное положение плода (ОР 1,45);
 - антенатальная гибель плода;
 - аномалия родовой деятельности;
 - преждевременная отслойка плаценты;
 - послеродовое кровотечение (ОР 2,57);
 - субинволюция матки.

Наличие миомы может быть препятствием для проведения таких процедур, как амниоцентез, биопсия ворсин хориона и внутриутробное заменное переливание крови.

Учитывая это, при планировании беременности у женщин с лейомиомой матки очень важно оценить шансы наступления и вынашивания беременности при данной локализации и величине узлов и заблаговременно провести подготовку, в первую очередь органосохраняющее лечение миомы.

Достижения современной фармакотерапии в лечении лейомиомы матки, основанные на современном понимании механизмов развития этой патологии, в т.ч. использование селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, значительно расширили возможности органосохраняющей терапии данной опухоли.

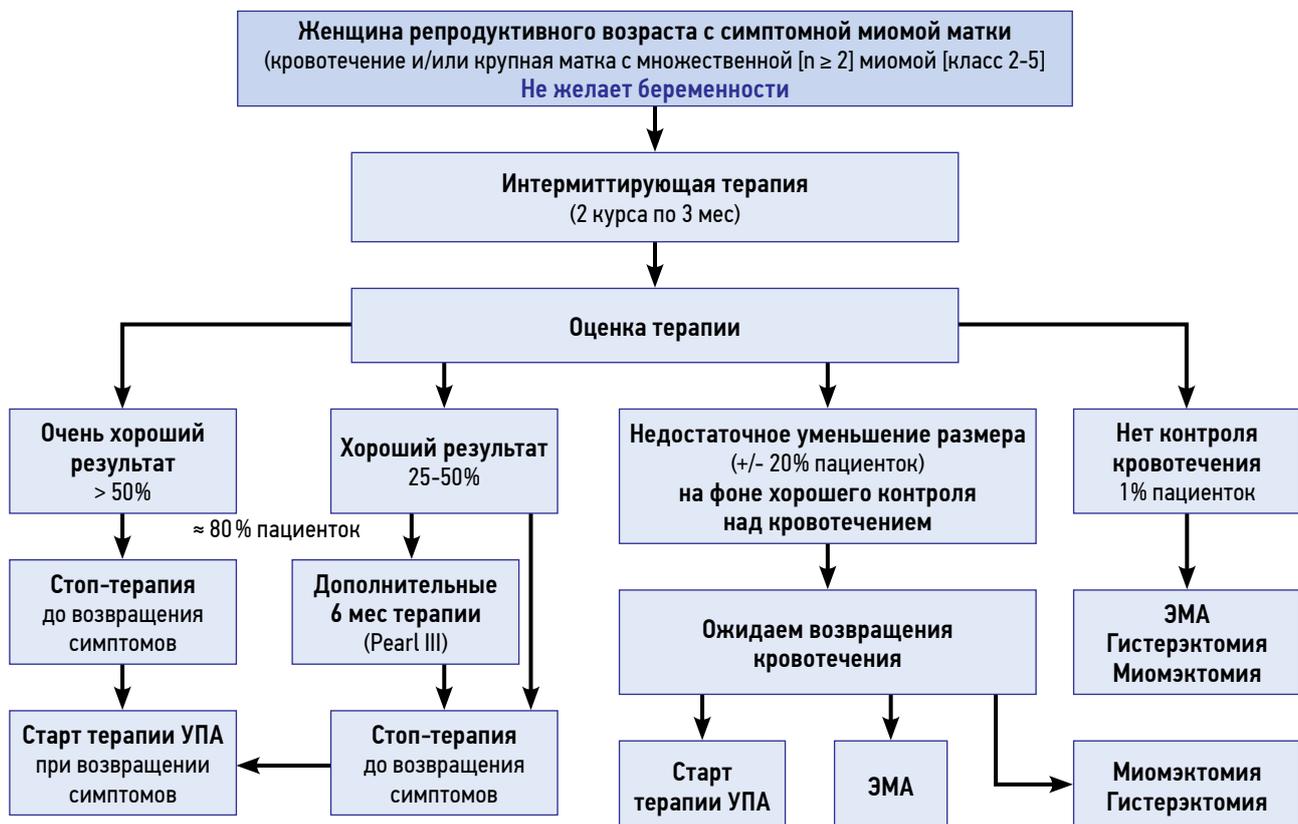


Схема 1. Адаптированный алгоритм применения прерывистой терапии УПА при различных типах узлов у женщин до 40 лет, имеющих репродуктивные планы



*В возрасте > 40 лет при выборе терапии (медикаментозной или хирургической) следует учитывать резерв яичников и возможность отсрочить зачатие на период терапии.
**В зависимости от размера.

Схема 2. Адаптированный алгоритм применения прерывистой терапии УПА при различных типах узлов у женщин пременопаузального возраста, не имеющих репродуктивных планов



**Нове в гормональній регуляції розвитку міоми матки
Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей**

Представлено основні механізми патогенезу міоми матки як гормонально залежної пухлини, в якому ключову роль відіграє прогестерон. При веденні пацієток цієї категорії пріоритет віддається медикаментозній терапії. Зокрема, особливу увагу приділено новому класу фармпрепаратів – антигестагенам (антипрогестинам). У ході клінічних досліджень було отримано переконливі дані щодо безпечності й ефективності уліпристалу ацетату у зменшенні міоматозних вузлів, припиненні маткових кровотеч і купіруванні больового синдрому на фоні даного захворювання.

Ключові слова: міома матки, прогестерон, антигестагени, уліпристалу ацетат.

**New in the hormonal regulation of uterine fibroids
T.F. Tatarchuk, N.V. Cossey**

The basic mechanisms of pathogenesis of uterine fibroids as hormone-dependent tumor are presented, in which a key role plays progesterone. In management of this category of patients priority is given to pharmacological therapy. In particular special attention is paid to a new class of drugs – antigestagens (antiprogestins). In clinical studies strong evidence of safety and efficacy of ulipristal acetate is observed in shrinking fibroids, cessation of uterine bleeding and reduction of pain syndrome in women suffering from this disease.

Keywords: uterine fibroids, progesterone, antigestagens, ulipristal acetate.

Список использованной литературы

1. Baird D., Dunson D.B., Hill M.C., Cousins D., Schectman J.M. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 188 (2003): 10.
2. Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments (2015). DOI 10.1007/978-3-319-10305-1.
3. Kroon B., Johnson N., Chapman M., Yazdani A., Hart R. Fibroids in infertility-consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51 (4) (2011): 289-95. Aug.

4. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Gynecologica*, 62 (3) (2010): 225-236.

5. Косей Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Н.В. Косей // К., 2009. – 36 с.

6. Татарчук Т.Ф. Современные принципы лечения лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // *Здоров'я України*. – 2012. – Тематичний номер. – С. 10-13.

7. 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.

8. Fauconnier A., Chapron Ch. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum. Reprod. Update*, 6 (6) (2000): 595-602.

9. Eun-Hee Yoo, Paul I. Lee. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 6 (14) (2007): 690-697.

10. Spitz I. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 21 (4) (2009): 318-324.

11. 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.

12. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*, 68 (2003): 981-93.

13. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*, 366 (2012): 409-20.

14. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baro F. et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*, 366 (2012): 421-32.

15. Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C. et al. For the PEARL III and PEARL III extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 101 (2014): 1565-73 e18.