

Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Л.М. Леффад

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Лейомиома матки наряду с эндометриозом продолжает лидировать в структуре гинекологических заболеваний, ассоциированных с гиперпролиферацией. Неблагоприятные последствия этого заболевания заключаются в множественных нарушениях репродуктивного потенциала, гинекологического здоровья, соматического статуса женщин и качества их жизни. Гистерэктомия остается единственным радикальным средством «лечения» болезни. Именно поэтому клинические исследования и оценка эффективности медикаментозной терапии лейомиомы матки относятся к наиболее актуальным проблемам современной гинекологии, прежде всего для оздоровления молодых женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию. С позиций мировой демографии (снижение рождаемости в мире и депопуляция в европейских странах) поиск новых фармакологических средств лечения миомы представляется не только медицинской, но и мировой социально-экономической проблемой.

Ключевые слова: лейомиома матки, медикаментозная терапия, Гинестрил, факторы риска

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Леффад Л.М. Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте. Гинекология. 2021;23(6):586–591. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201293

BEST PRACTICE

Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Lemm M. Leffad

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Uterine leiomyoma, along with endometriosis, occupies a leading position in the structure of gynecological diseases associated with hyperproliferation. The disease can negatively affect the reproductive potential, gynecological health, somatic status and quality of life of women. The only radical "cure" for the disease is hysterectomy. Therefore, clinical research and assessment of the effectiveness of drug therapy for uterine leiomyoma is one of the most important tasks of modern gynecology, primarily for the health improvement of young women striving to preserve reproductive function. From the point of view of world demography (declining birth rates in the world and depopulation in European countries), the search for new pharmacological agents for the treatment of fibroids is not only a medical problem, but also a global socio-economic problem

Keywords: uterine leiomyoma, drug therapy, Gynestril, mifepristone, risk factors, case report

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Leffad LM. Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age. Gynecology. 2021;23(6):586–591. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201293

Лейомиома матки (ЛМ) дефинируется как «доброкачественная моноклональная, хорошо отграниченная капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки» [1]. Установлено, что частота встречаемости ЛМ среди гинекологических больных составляет от 40 до 80%; выявляемость бессимптомной ЛМ остается неизвестной [2]. Данные других исследователей [3] почти не отличаются: частота ЛМ среди всех гинекологических заболеваний в репродуктивном возрасте – 30–70% с явной тенденцией к омоложению страдающих ею женщин. Отчасти рост числа ЛМ связан с усовершенствованием методов диагностики [4]. Установлено, что

средний возраст женщин при впервые верифицированной ЛМ составляет около 32,8 года.

В большинстве случаев ЛМ протекает бессимптомно, особенно в начале развития заболевания, при небольших размерах узлов, их небольшом количестве, что, несомненно, снижает реальную частоту выявления [5].

Патогенез ЛМ продолжает являться предметом активных дискуссий. Остается согласиться с заключением о том, что «ЛМ имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и эпигенетических, средовых факторов» [6]. Выявлена роль изменившегося за столетие репродуктивного поведения: поздняя реализация

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Леффад Мохамед Лемин – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

✉ Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Lemm M. Leffad – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

репродуктивной функции женщин – средний возраст беременных в Российской Федерации достиг 30 лет, а первых родов – 31 год! Это означает, что обнаруживаемая от 35 до 45 лет ЛМ возникает в возрасте, когда многие из этой когорты не реализовали свои репродуктивные планы.

Как и для многих гинекологических заболеваний, принадлежность к негроидной расе является значимым фактором, достоверно увеличивающим риск ЛМ в 2–3 раза по сравнению с белой расой. Отмечается, что у людей афроамериканского происхождения ЛМ определяется в «более раннем возрасте и характеризуется большим числом крупных лейомиоматозных узлов, клинически протекает тяжелее по сравнению с другими группами людей» [7]. Установлено, что женщины-афроамериканки в 2,4 раза чаще подвергаются гистерэктомии и в 6,8 раза чаще – миомэктомии [8]. Это различие в биосинтезе либо метаболизме гормонов эстрогенов, вероятно, «генетически опосредованным образом: фермент, участвующий в обмене эстрогенов – катехол-О-метилтрансфераза встречается у 47% афроамериканок, и только у 19% белых» [9].

К доказанным факторам риска ЛМ, как мы отмечали в предыдущих публикациях, относятся раннее менархе, отсутствие в анамнезе родов и беременностей, хроническая ановуляция, хронический эндометрит, чрезмерное потребление алкоголя, прием тамоксифена [10].

Аналогичной точки зрения придерживаются исследователи, представившие данные о защитном влиянии беременности на развитие ЛМ. Ими установлено, что, «чем выше паритет (3 и более родов в анамнезе), тем ниже риск развития миомы (примерно в 5 раз)» [8]. Доказанный фактор риска ЛМ – ожирение [11]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, женщины репродуктивного возраста, страдающие ожирением (1,8–25,3%), имеют реальные риски ЛМ [10].

Доказана генетическая предрасположенность к возникновению ЛМ. Выявленная у матери пациентки ЛМ ведет к увеличению риска ее развития у дочери в 2,5 раза. Весомым аргументом в данном случае служит лейомиоматоз (наследственный). Ген, являющийся участником этого процесса, усиливает активность фермента фумаратгидратазы, ведущего к прогрессированию ЛМ. Следует подчеркнуть, что данный фермент играет ключевую роль «при возникновении бессимптомных лейомиом у женщин, относящихся к белой расе» [8].

Уменьшение количества опухолей в период менопаузы объясняют снижением гормоносинтетических функций. Определено, что степень распределения прогестероновых рецепторов (ПР)-В в ткани ЛМ напрямую коррелирует с имеющимся количеством опухолей и обратно – с частотой межменструальных кровотечений и дисменореи; вероятно, увеличение ПР приводит к росту ЛМ при одновременном усилении выраженности клинических симптомов. До настоящего времени остается неизученной взаимосвязь приема оральных контрацептивов и ЛМ: противоречивые данные не позволяют прийти к надежному заключению [9]. Как бы то ни было, следует считать доказанным, что ЛМ возникает в результате множественных соматических мутаций в нормальных клетках миометрия. Опухоль растет из клетки-предшественницы, в которой произошла первоначальная мутация, и является следствием нарушения тканевого гомеостаза, поддерживаемого балансом клеточной пролиферации и апоптоза. В клетках ЛМ определяются сотни генов, которые ответственны за процесс регуляции клеточного роста, пролиферации и апоптоза, экспрессированы или репрессированы. В опухолях и в нормальном

эндометрии обнаружены существенные нарушения почти 50 микроРНК, регулирующих клеточную пролиферацию и апоптоз [12].

Тайны этиологии и патогенеза ЛМ кроются в накапливаемых результатах цитогенетических, молекулярно-биологических, иммунологических исследований, их обобщении с позиций межклеточных взаимодействий и создании единой концепции патогенеза [13].

Остается неоднозначной значимость гиперэстрогении в патогенезе ЛМ. Согласно исследованию В.Е. Радзинского среднее количество менструальных циклов за репродуктивный период женщины выросло с 60 в начале XX в. до 400 – в начале XXI в., что неизбежно привело к увеличению периодов относительной гиперэстрогении. Это имеет прямое отношение к реализации патологической пролиферации в органах репродуктивной системы [14].

В генезе роста и развития ЛМ ведущая роль принадлежит прогестерону, так как он является мощным митогеном, индуктором неконтролируемой патологической пролиферации. Увеличивая выраженность пролиферации, прогестерон инициирует торможение/снижение апоптоза и увеличивает активацию ангиогенеза. В отличие от нормального миометрия до 90% клеток, пролиферирующих ЛМ, имеют дисфункцию ПР [15], и назначение блокаторов ПР имеет широкую перспективу в отношении органосохраняющей тактики лечения ЛМ.

Клинические симптомы ЛМ проявляются только у 30–40% женщин и определяются локализацией, множественностью и размерами миомы [16]. Боль, аномальные маточные кровотечения (АМК), нарушение функции соседних органов и бесплодие существенно снижают качество жизни пациенток, страдающих ЛМ.

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (миома матки) 2020 г., одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, с целью остановки кровотечения при АМК для терапии 1-й линии рекомендуют транексамовую кислоту у пациенток с миомой матки в суточной дозе до 4 г и длительностью до 5 дней с уровнем доказательности В [1]: «транексамовая кислота способствует снижению менструальной кровопотери на 40%» [1].

Пациенткам, страдающим ЛМ при отсутствии симптомов (АМК, болевого синдрома), миоматозных узлов субмукозной локализации, роста миоматозных узлов, размере матки до 12 нед, специального лечения не требуется, рекомендуется ежегодное динамическое наблюдение с сонографическим мониторингом [1, 17].

Консервативная терапия, необходимость в которой возникает в репродуктивном возрасте страдающих ЛМ женщин, ассоциируется с наличием симптомов:

1. АМК.
2. Анемия.
3. Боли в области малого таза.
4. Сопутствующие и гиперпластические процессы эндометрия [1, 18].

Медикаментозная терапия направлена на торможение роста ЛМ и сохранение фертильности, в последующем – на предотвращение гистерэктомии.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона имеют доминирующую роль в медикаментозном лечении ЛМ, уменьшают размеры опухолей, приводя к отчетливому регрессу клинических симптомов и сохранению репродуктивной функции. Однако их использование имеет ограничения, так как данная группа препаратов отличается наличием ряда побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов и

негативным влиянием на минеральную плотность костной ткани, а также временным лимитом – не более 6 мес.

Как уже сказано, в патогенезе ЛМ существенную роль играет прогестерон. С одной стороны, он стимулирует рост миомы за счет активации экспрессии EGF и Vcl-2, с другой – подавляет рост миоматозных узлов за счет уменьшения экспрессии IGF-1 в клетках [17]. Антигестагены, в частности мифепристон, который используется более 20 лет, являются средством, устраняющим рецепторную дисфункцию ПГ [19].

Мифепристон, созданный в 1980 г., – синтетический антигестаген – препарат для перорального использования (бывший RU 486 – по первым буквам компании и номеру комнаты, в которой работала команда), имеет легитимные показания в лечении ЛМ*. Продемонстрировано, что он обладает в 10 раз более высокой способностью связываться с ПР миометрия, чем эндогенный [20].

По данным метаанализа, основанного на результатах 11 рандомизированных контролируемых исследований с выборкой 780 пациенток, страдающих «симптомной» ЛМ, установлена высокая клиническая эффективность (в дозах от 2,5 до 25 мг мифепристона) в купировании симптомов ЛМ и в регрессе миоматозных узлов [21].

Сделан вывод о том, что использование 50 мг мифепристона в течение 3 мес уменьшает размеры ЛМ на 41–44% [20]. Назначение антигестагенов не оказывало негативного влияния на состояние минеральной плотности костной ткани пациенток и не ассоциировалось с другими нежелательными явлениями (приливы, сухость слизистых оболочек и др.) [22]. Однако в другом исследовании продемонстрировано, что рост ЛМ медленно возобновлялся после прекращения приема мифепристона, а через 5–7 мес после прекращения приема препарата объем ЛМ увеличился на 20% от исходного [21], что требует тщательного анализа используемых дозировок и критериев рандомизации в исследованиях.

В РФ мифепристон (в дозе 50 мг) зарегистрирован под торговым названием Гинестрил*. Препарат характеризуют весомые преимущества по сравнению с другими средствами для консервативного лечения ЛМ благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости. Данные факты позволяют успешно использовать его при лечении ЛМ у пациенток репродуктивного возраста и в долгосрочной перспективе. Согласно инструкции по применению препарата Гинестрил*, «препарат блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов и при этом не обладает гестагенной активностью»; уменьшает размеры миоматозных узлов, препятствует прогрессированию заболевания, откладывая, а возможно, и предотвращая оперативное лечение [22]. Клиническая эффективность препарата Гинестрил* доказана отечественными исследованиями, в которых авторы использовали 2 схемы применения: 25 мг (по 50 мг через день) в течение 24 нед и по 50 мг ежедневно в течение 12 нед. Согласно объективным и субъективным критериям был продемонстрирован высокий профиль безопасности и переносимости препарата [23]. Аналогичного мнения придерживаются иностранные коллеги в рамках Кокрейновского обзора [24]. Не было обнаружено данных о негативном влиянии препарата на состояние овариального резерва, что может стать преимуществом в выборе метода лечения ЛМ женщин молодого возраста с нереализованными репродуктивными планами, а также быть рассмотрено в качестве этапа прегравидарной подготовки

пациенток с ЛМ, планирующих хирургическое лечение при узлах субмукозной локализации [25].

Известно, что после рекомендаций Европейского медицинского агентства 30 марта 2020 г. было временно приостановлено использование улипристал ацетата для лечения ЛМ. Продолжаются исследования безопасности препарата, в частности гепатотоксичности [26].

Напротив, известно, что 3-месячные курсы лечения препаратом Гинестрил* (50 мг) не обладают негативным воздействием на функции печени и синтез печеночных ферментов [27].

Важно отметить, что после лечения препаратом Гинестрил* женщин с ЛМ частота наступления запланированной беременности оказалась в 2,2 раза выше, чем при отсутствии терапии. Это позволяет успешно использовать препарат для лечения ЛМ в репродуктивном возрасте с целью повышения вероятности реализации репродуктивных планов [28].

В своей клинической практике с целью консервативной терапии ЛМ мы используем препарат Гинестрил* в суточной дозе 50 мг (1 таблетка) в течение 3 мес.

Клинический случай

Пациентка А., 28 лет.

Жалобы на обильные менструации, межменструальные выделения из половых путей, ноющие боли внизу живота, головокружение, слабость, повышенную утомляемость.

Анамнез жизни. Со слов пациентки, в течение последних 4 лет страдает ЛМ, наблюдается у врача женской консультации по месту жительства. Лечение не получала.

Изложенные жалобы беспокоят последние полгода, в связи с чем обратилась на прием с целью проведения лечения.

При осмотре: рост – 175 см, масса тела – 56,6 кг, индекс массы тела – 18,5 кг/м².

Артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Детские заболевания отрицает. Группа крови: 0(I) – первая, Rh(+) – положительный.

Соматическая патология: миопия легкой степени тяжести, хронический гастрит – ремиссия, субклинический гипотиреоз.

Вредные привычки: курит по 1 пачке в день.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менструации с 14 лет, установились сразу, обильные, умеренно болезненные в первые дни. Цикл нерегулярный, 25–40 дней. Беременностей не было. Половая жизнь с 18 лет. Половой партнер здоров, 30 лет. Контрацепцию отрицает.

Наследственность – миома матки по материнской линии.

Лабораторные данные: общий анализ крови при поступлении от 10.01.2021 – количество лейкоцитов (WBC) 9,1/л, количество эритроцитов (RBC) 3,48/л, гемоглобин (HbV) 95 г/л, тромбоциты (PLT) 274/л.

Пациентке проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная, увеличена за счет контура миоматозных узлов. Размер – 98×88×60 мм.

Миометрий. Структура неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. По классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 5-й тип (subserosal ≥50% intramural), по задней и передней стенкам матки, размеры: 61×35×30, 51×41×30 мм, 1-й тип submucosal диаметром 10×15×9.

Полость матки деформирована за счет указанного субмукозного узла. Эндометрий неоднородной структуры, толщина до 5 мм.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинестрил. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=156cb197-822a-4b52-b8e4-9eea7d482dfd&t. Ссылка активна на 30.10.2021.

Шейка матки. Структура не изменена. Размеры обычные, длина 34 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: расположен типично, размером 30×28×17 мм; фолликулярный аппарат не изменен. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: расположен у ребра матки, размером до 29×24×18 мм, фолликулярный аппарат не изменен. Кистозные образования не визуализируются. Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение. Множественная миома матки средних размеров с субмукозным расположением одного из узлов. Хроническая постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

Учитывая изложенные данные, назначена консультация гематолога, терапевта. В настоящий момент не представляется возможным проведение хирургического вмешательства, в связи с чем в рамках консервативного лечения, кроме антианемической терапии, назначен препарат Гинестрил® в суточной дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 3 мес.

После проведенного лечения результаты контрольной гемограммы продемонстрировали позитивную динамику: количество лейкоцитов (WBC) 8,4/л, количество эритроцитов (RBC) 4,2/л, гемоглобин (Hb) 123 г/л, тромбоциты (PLT) 283/л.

В ходе контрольного сонографического исследования выявлено уменьшение узлов ЛМ на 25%. Со стороны терапевта и гематолога получены рекомендации об отсутствии противопоказаний для хирургического лечения. Больная успешно прооперирована – гистероскопическая резекция левого миоматозного узла субмукозной локализации без технических сложностей. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о необходимости наблюдения в условиях женской консультации по месту жительства.

Заключение

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что ЛМ до сих пор занимает лидирующую позицию среди доброкачественных опухолей репродуктивной системы и, к сожалению, является ведущей причиной гистерэктомии. Значимость сохранения репродуктивного потенциала женщин с ЛМ нельзя недооценивать, принимая во внимание текущую демографическую ситуацию в РФ. Медикаментозный менеджмент ЛМ – не новость для современного клинициста. За последние десятилетия были предложены самые различные лекарственные средства, направленно действующие на гормонозависимую опухоль. Однако ни один препарат фармакологического менеджмента не может полностью излечить ЛМ. Гистерэктомия остается единственным радикальным средством против болезни. Медикаментозная терапия оправдана для женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию, и остается весьма актуальным поиск новых фармакологических средств с максимальной эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

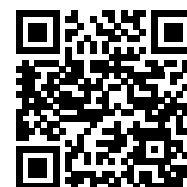
Литература/References

1. Клинические рекомендации: миома матки – 2020. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2020 [Klinicheskie rekomendatsii: mioma matki – 2020. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Moscow, 2020 (in Russian)].
2. Оразов М.Р. Основы консервативного лечения лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2016;3(13):59-71 [Orazov MR. Bases of a uterine leiomyoma's nonsurgical treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2016;3(13):59-71 (in Russian)].
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Сравнительная эффективность двух схем применения гинестрила при терапии миомы матки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(4):115-21 [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Khorolsky VA. Comparative effectiveness of two schedules of gynecril administration in treatment of uterine fibroids. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017;24(4):115-21 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-115-121
4. Арутюнова Е.Э., Каткова А.С., Буралкина Н.А. Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):26-30 [Arutyunova EE, Katkova AS, Buralkina NA. Ethnogeography of uterine fibroids: epidemiology, age and race differences, types of surgery. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):26-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.6.26-30
5. Свирипова К.А., Кузнецова М.В., Согоян Н.С., и др. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник РГМУ.* 2020(1):29-35 [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoian NS, et al. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: a search for marker SNPs. *Vestnik RGMU.* 2020(1):29-35 (in Russian)]. DOI:10.24075/brsmu.2020.011
6. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;1(91):22-7 [Schtoh EA, Tskhay VB. Uterine myoma. Modern views on the pathogenesis and risk factors. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;1(91):22-7 (in Russian)].
7. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. DOI:10.1111/1471-0528
8. Гумерова И.А. Эпидемиология и факторы риска развития миомы матки. *Трибуна ученого.* 2020;9:414-26 [Gumerova IA. Epidemiology and risk factors for development of uterine myoma. *Tribuna uchenogo.* 2020;9:414-26 (in Russian)].
9. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104(1):170-5.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.04.024
10. Дикарева Л.В., Уханова Ю.Ю., Малышева И.П., и др. Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза trail как ранних предикторов формирования миомы матки. *Астраханский медицинский журнал.* 2021;16(1):66-73 [Dikareva LV, Ukhanova YuYu,

- Malysheva IP, et al. The importance of fetal macrosomy, obesity and trail apoptosis marker as early predictors of uterine myoma formation. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2021;16(1):66-73 (in Russian)].
11. Ciebiera M, Wlodarczyk M, Slabuszewska-Jozwiak A, et al. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1787-92. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
 12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Чирков А.В. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы. *Гинекология*. 2017;19(5):15-9 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV, Chirkov AV. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. Literature review. *Gynecology*. 2017;19(5):15-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.5.15-19
 13. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р. Фармакологический менеджмент лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018;6(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Toktar LR. Pharmacological management of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):53-62 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2018-13006
 14. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Radzinsky VE, Fuks AM. Ginekologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
 15. Татарова Н.А., Линде В.А., Резник М.В., и др. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):10-6 [Tatarova NA, Linde VA, Reznik MV, et al. Uterine fibroids etiopathogenesis issues and opportunities of conservative therapy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(13):10-6 (in Russian)].
 16. Dolmans MM, Donnez J, Fella L. Uterine fibroid management: today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1222-9. DOI:10.1111/jog.14002
 17. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-78. DOI:10.2147/TCRM.S147318
 18. Можейко Л. Миома матки: классификация, диагностика, современные методы лечения. *Наука и инновации*. 2019;10(200) [Mozheiko L. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Nauka i innovatsii*. 2019;10(200) (in Russian)].
 19. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):81-8 [Tapil'skaia NI, Dukhanin AS, Glushakov RI. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Problemy reproduktivsii*. 2018;24(4):81-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182404181
 20. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Магакян С.Г. Алгоритм лечебно-профилактической тактики ведения пациенток с миомой матки. *Гинекология*. 2015;17(3):4-8 [Sinchikhin SP, Mamiev OB, Magakan SG. Algorithm of therapeutic and prophylactic tactics of conducting patients with uterine myoma. *Gynecology*. 2015;17(3):4-8 (in Russian)].
 21. Shen Q, Hua Y, Jiang W, et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1722-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.08.039
 22. Леваков С.А., Шешукова Н.А. Влияние медикаментозной терапии мифепристонем на качество жизни пациенток с миомой матки. *Медицинский совет*. 2017;2:136-41 [Levakov SA, Sheshukova NA. The effect of treatment with mifepristone on the quality of life of patients with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet*. 2017;2:136-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-2-136-141
 23. Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Хорольский В.А. Сравнительная эффективность двух схем применения гинестрила при терапии миомы матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(4):115-21 [Radzinsky VE, Ordiansky IM, Khorolsky VA. Comparative effectiveness of two schedules of gynecril administration in treatment of uterine fibroids. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskij vestnik*. 2017;24(4):115-21 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-115-121
 24. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8(8):CD007687. DOI:10.1002/14651858.CD007687.pub2
 25. Лебедева Я.А., Молчанов О.Л., Байбуз Д.В., Галиуллина Л.А. Влияние антигестагенной терапии миомы матки на состояние овариального резерва. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;4(82):21-6 [Lebedeva YaA, Molchanov OL, Baibuz DV, Galiullina LA. Effect of antigestagenic therapy of uterine fibroids on the state of ovarian reserve. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2019;4(82):21-6 (in Russian)].
 26. EMA/24778/2021 Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. 13.11.2020.
 27. Тихомиров А.Л., Деды Т.В., Сарсания С.И., и др. Актуальная стратегия ведения пациенток с миомой матки в амбулаторных условиях. *Трудный пациент*. 2021;19(4):12-7 [Tikhomirov AL, Dedy TV, Sarsaniia SI, et al. Latest Strategy for the Management of Patients With Uterine Fibroids in the Outpatient Setting. *Difficult Patient*. 2021;19(4):12-7 (in Russian)]. DOI:10.224412/2074-1005-2021-4-12-17
 28. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р. Миома матки: альтернативные методы лечения. *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):83-7 [Dobrokhotova IuE, Il'ina Iu, Ibragimova DM, Narimanova MR. Mioma матки: al'ternativnye metody lecheniia. *Problemy reproduktivsii*. 2018;24(2):83-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU