

Миома матки у пациенток перименопаузального периода

Ю.Э. Доброхотова, ORCID: 0000-0002-7830-2290, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

И.Ю. Ильина✉, ORCID: 0000-0001-8155-8775, e-mail: iliyina@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного периода. Максимальная заболеваемость миомы матки приходится на перименопаузальный возраст. У данного контингента пациенток с появлением симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов, часто встает вопрос о необходимости назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), однако для назначения МГТ миома матки является относительным противопоказанием. В данной статье мы рассмотрели вопрос о необходимости проведения консервативного лечения миомы матки у пациенток перименопаузального периода с целью подготовки для назначения МГТ. В статье отражена эффективность медикаментозного лечения миомы матки с использованием антигестагенов (гинестрил).

Ключевые слова: миома матки, медикаментозное лечение, гинестрил, перименопаузальный период, менопаузальная гормональная терапия (МГТ), гистероскопия, УЗИ, доплерометрия, объем матки, эстрадиол

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Миома матки у пациенток перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2019;(13):123-128. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Uterine fibroids in premenopausal women

Yuliya E. Dobrokhotova, ORCID: 0000-0002-7830-2290, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Irina Yu. Ilina✉, ORCID: 0000-0001-8155-8775, e-mail: iliyina@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Uterine fibroids are one of the commonest benign pelvic tumours with an estimated incidence of 20–40% in women during their reproductive years. Incidence rates for uterine fibroid diagnoses were highest in premenopausal age. The gynecologists are frequently faced with need for the administration of menopausal hormone therapy (MHT) in this group of patients with the onset of symptoms associated with estrogen deficiency; however, uterine fibroids represent a relative contraindication for the administration of MHT. In the present paper, we point out the need for conservative therapy of uterine fibroids in premenopausal patients to prepare for the administration of MHT. The paper reflects the efficacy of the drug treatment of uterine fibroids using antigestagens (gynestril).

Keywords: uterine fibroids, drug treatment, gynestril, perimenopausal period, menopausal hormone therapy (MHT), hysteroscopy, ultrasound investigation, dopplerometry, uterine volume, estradiol

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Ilina I.Yu. Uterine fibroids in premenopausal women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):123-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного периода [1–3]. Максимальная заболеваемость миомы матки и большинство показаний к оперативному лечению данной патологии приходится на перименопаузальный возрастной период, достигая максимального значения в 45–50 лет [4, 5]. По данным литературы, каждая третья женщина с миомой матки нуждается в хирургическом лечении [1, 6].

Когда отсутствуют показания к оперативному лечению, ведущее значение приобретает консервативная терапия,

целью которой является торможение роста опухоли. По данным некоторых авторов, выжидательная тактика при бессимптомном течении миомы матки и небольших размерах не допустима, так как в последующем может привести к оперативному лечению [7, 8]. У других авторов есть мнение, что при бессимптомном течении миомы матки, за исключением больших размеров опухоли, нет оснований для назначения лекарственных средств [1, 3], особенно это касается пациенток перименопаузального периода, когда ожидается, что в постменопаузальном периоде может отмечаться уменьшение размеров миомы матки за некоторым исключением [1].

Перименопаузальный период является критическим в жизни женщины. Возникающие болезни адаптации и

компенсации, эндокринные, метаболические и иммунологические расстройства предрасполагают к манифестации опухолевых заболеваний [6]. Кроме того, симптомы, появляющиеся у данного контингента пациенток на фоне дефицита эстрогенов, значительно снижают качество жизни. Основным методом профилактики и коррекции менопаузальных расстройств является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [9–11]. Однако в России, где женщины 40–69 лет составляют 21 млн всего населения, только около 2% этих женщин принимают МГТ (для сравнения: в США МГТ использует каждая четвертая женщина постменопаузального возраста) [9, 11, 13].

Одним из относительных противопоказаний для применения МГТ у пациенток перименопаузального периода является миома матки. Препараты МГТ пациенткам данной категории рекомендуется назначать в том случае, если у женщины имеется не более 2–3 миоматозных узлов не более 3 см, с учетом отсутствия других противопоказаний для назначения МГТ [1]. Открытым остается вопрос, как поступать с пациентками с патологическим течением климактерического синдрома, у которых отсутствуют показания для оперативного лечения, нет противопоказаний для назначения МГТ, однако имеется миома матки с миоматозными узлами более 3 см.

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. каф. Ю.Э. Доброхотова) было решено провести исследование, направленное на выявление эффективности препарата для консервативного лечения миомы матки у пациенток перименопаузального периода.

Учитывая тот факт, что определенную роль в развитии миомы матки играют эстрогены и различные изоформы прогестерона в сочетании с повышенным содержанием митогенных факторов роста, гормональная терапия занимает ведущее место в консервативном лечении данного заболевания [11, 14, 15].

На сегодняшний день агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) признаны единственным лекарственным средством, способным уменьшить симптоматику миомы матки, кроме того, временно воздействовать на объем миоматозных узлов. Однако продолжительность лечения ограничена 6 мес. в связи с побочными эффектами, и после отмены препарата через 2–3 месяца объемы миоматозных узлов приближаются к исходным параметрам [1, 14, 15] (<http://www.fda.gov>).

В данной статье представлен опыт консервативного лечения миомы матки синтетическим стероидным препаратом, конкурентным ингибитором прогестерона (Гинестрил). Клинический эффект его воздействия обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Препарат является также антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. Одной из важнейших особенностей действия Гинестрила является отсутствие гипозестрогении, поэтому не наблюдается ни вазомоторных симптомов, ни снижения минеральной плотности костной ткани. Рекомендуемая доза для лечения миомы матки – 50 мг ежедневно.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Гинестрил в дозе 50 мг/сут при использовании его в лечении миомы матки размером до 12 недель условной беременности у пациенток перименопаузального периода перед назначением МГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе оценки эффективности препарата на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 59 пациенток перименопаузального периода (STRAW+10 периоды -2 (-1)) с миомой матки до 12 недель условной беременности.

Критерий отбора в исследование – пациентки перименопаузального периода с миомой матки до 12 недель условной беременности.

Из исследования исключались пациентки моложе 45 лет, постменопаузального периода, с миомой матки с субмукозным расположением миоматозных узлов, гиперпластическими процессами эндометрия, опухолями яичников и молочных желез; подозрением на саркому матки; острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелой соматической патологией; с размерами матки более 12 недель условной беременности; с аллергическими реакциями на мифепристон; беременность; лактация; наличие других противопоказаний для назначения МГТ.

В процессе комплексного обследования, кроме клиничко-анамнестических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы, включающие:

1. Эхографическое исследование органов малого таза с доплерометрией. Исследования выполнялись на аппаратах ULTRAMARC-8 фирмы ATL (США), снабженных секторальным механическим датчиком с диапазоном частот 5,0 МГц, 7,5 МГц и 10 МГц. Допплерометрия проводилась с последующей оценкой кривых скоростей кровотока, измерением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА). Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий. Частота визуализации маточных артерий у пациенток была 100%. УЗИ органов малого таза проводили через 3 и 6 месяцев приема препарата, в дальнейшем через 3 и 6 месяцев динамического наблюдения или на фоне приема МГТ.

2. Исследование гормонального профиля, включающее определение ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови, проводилось при помощи хемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппаратах (ARCHITECT 2000 SR) фирмы ABBOTT (Германия) до начала приема, через 3 месяца и 6 месяцев приема препарата в клинической диагностической лаборатории «Диалаб».

3. Гистероскопия выполнялась с помощью эндоскопического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) по стандартной методике. В качестве анестезиологического пособия для гистероскопии применяли внутривенный наркоз. Под контролем гистероскопии выполняли раз-

дельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки.

Препарат Гинестрил назначался с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов 22 пациенткам пременопаузального периода в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 месяцев, лечение начиналось со второго дня менструального цикла. Средний возраст пациенток первой группы составил $47,4 \pm 1,5$ лет (от 45 до 50 лет).

Для проведения сравнительного анализа была выделена группа из 20 пациенток пременопаузального периода, которым с целью уменьшения размеров миомы матки назначался агн-РГ (бусерелин) инъекционно по стандартной схеме в течение 6 месяцев. Средний возраст пациенток второй группы составил $48,4 \pm 1,6$ лет (от 45 до 52 лет).

Группу контроля (третья группа) составили 17 пациенток пременопаузального периода с миомой матки, которые отказались от медикаментозного лечения. За ними осуществлялось динамическое наблюдение. Средний возраст пациенток данной группы составил $48,2 \pm 2,4$ лет (от 45 до 52 лет).

Эффективность проведенной терапии оценивалась через 3 и 6 месяцев лечения.

Вторым этапом пациенткам 1 и 2 группы при отсутствии противопоказаний назначалась МГТ, контроль за результатами терапии осуществлялся также через 3 и 6 месяцев. За пациентками 3 группы осуществлялось динамическое наблюдение без назначения медикаментозной терапии.

При сборе анамнеза обращала на себя внимание частота встречаемости у пациенток обильных болезненных и продолжительных менструаций. Так, 19 (86,4%) пациенток 1 группы предъявляли жалобы на обильные менструации, у 11 (50%) менструации были болезненными и у 16 (72,7%) – длительными (от 8 до 10 дней).

У 17 (85%) пациенток второй группы были жалобы на обильные менструации, у 9 (45%) менструации были болезненными и у 14 (70%) длительными (от 8 до 10 дней).

В группе контроля (третья группа) жалобы на обильные менструации предъявляли 14 пациенток (82,4%), у 11 пациенток (64,7%) менструации были болезненными и у 12 – продолжительными (70,6%).

Некоторые пациентки предъявляли жалобы, связанные с дефицитом эстрогенов. В связи с тем что в исследование были включены пациентки пременопаузального периода, с невыраженным дефицитом эстрогенов, в основном были жалобы, связанные с вегетативными и психоэмоциональными изменениями. С целью динамического наблюдения и объективной оценки влияния медикаментозного лечения на самочувствие пациентки мы использовали ММИ (модифицированный менопаузальный индекс Куппермана) по шкалам нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений.

В 1 группе до начала лечения у 20 пациенток (90,9%) были проявления климактерического синдрома легкой степени выраженности (ММИ от 12 до 34 баллов), у 2

пациенток (9,1%) – умеренной степени выраженности (35–58 баллов). Тяжелой степени выраженности дефицита эстрогенов (>58 баллов) у пациенток 1 группы выявлено не было.

Во 2 группе легкой степени выраженности климактерический синдром был у 17 пациенток (85%), умеренной степени выраженности у 3 пациенток (15%). Тяжелой степени выраженности выявлено не было.

В 3 группе у пациенток распределение тяжести течения климактерического синдрома произошло следующим образом: у 14 (82,4%) – легкой степени выраженности, у 3 (17,6%) – умеренной, тяжелой степени не было также выявлено у пациенток данной группы.

Далее подсчет баллов ММИ производили через 3 и 6 месяцев у пациенток 1 и 2 групп на фоне лечения, и через 3 и 6 месяцев динамического наблюдения за пациентками 3 группы.

Оказалось, что на фоне приема Гинестрила степень выраженности проявлений климактерического синдрома увеличилась, но недостоверно. И через 3 и 6 месяцев приема препарата также легкая степень была выявлена у 20 пациенток (90,9%), умеренная – у 2 пациенток (9,1%).

У пациенток 2 группы, принимающих агн-РГ, отмечалось значительное увеличение ММИ. Через 3 месяца лечения легкая степень выраженности климактерического синдрома была обнаружена у 16 пациенток (80%), умеренная – у 4 пациенток (20%). Через 6 месяцев приема препарата легкая степень выраженности была у 12 пациенток (60%), умеренная – у 8 пациенток (40%).

У пациенток 3 группы, где пациентки не получали медикаментозной терапии, и за ними проводилось динамическое наблюдение, были получены следующие результаты: через 3 месяца наблюдений легкая степень выраженности климактерического синдрома была выявлена у 14 пациенток (82,4%), умеренная – у 3 пациенток (17,6%). Через 6 месяцев наблюдений у 12 пациенток (70,6%) – легкая степень и у 5 пациенток (29,4%) – умеренная степень выраженности.

В таблице 1 представлены средние показатели ММИ.

● **Таблица 1.** Средние показатели ММИ у пациенток разных групп на фоне лечения и при динамическом наблюдении

● **Table 1.** Average modified menopausal index (MMI) in patients of different groups during treatment and during dynamic observation

Группы	ММИ до лечения	ММИ через 3 мес. лечения	ММИ через 6 мес. лечения
1 группа	$21,9 \pm 10,3$	$23 \pm 9,7$	$25,3 \pm 8,7$
2 группа	$23,4 \pm 10,5$	$28,9 \pm 6,6$	$36,7 \pm 7,3$
3 группа	$23,5 \pm 8,5$	$25,6 \pm 7,5$	$28,5 \pm 6,9$

При проведении сравнительного анализа полученных данных обращает на себя внимание отсутствие тяжелой степени выраженности климактерического синдрома у обследуемых пациенток, что можно объяснить тем, что в исследование были включены пациентки пременопаузального периода при отсутствии выраженного дефицита

эстрогенов. При проведении лечения с использованием препарата Гинестрил не отмечается ухудшения самочувствия пациенток в связи с отсутствием его влияния на гормональный фон, даже при использовании его у пациенток пременопаузального периода.

По данным литературы, известно, что при применении аГн-РГ у пациенток отмечается достоверное увеличение жалоб, связанных с дефицитом эстрогенов [4, 13]. В данном исследовании при использовании аГн-РГ отмечается значительное ухудшение проявлений климактерического синдрома, что выражается в ухудшении самочувствия пациенток, увеличении жалоб, однако данные недостоверные, что связано с тем, что исходно пациентки были с жалобами, связанными с дефицитом эстрогенов.

У пациенток 3 группы также отмечалось постепенное увеличение ММИ, связанное с физиологическими изменениями у пациенток данного возраста.

При проведении сравнительного анализа между группами по наследственности, детородной функции, гинекологическому статусу, по наличию сопутствующей патологии пациентки были сопоставимы, и значимых отличий выявлено не было.

В результате проведения УЗИ органов малого таза у 18 пациенток (30,5%) были выявлены единичные миоматозные узлы, и в зависимости от локализации и характера роста 5 пациенток (27,8%) были отнесены к субсерозной локализации, 7 пациенток (38,9%) – к интерстициально-субсерозной локализации и 6 (33,3%) – к интерстициальной локализации миоматозных узлов. У оставшихся 41 пациентки (69,5%) были выявлены множественные миоматозные узлы размерами от 3 до 7 см различной локализации.

При изучении особенностей васкуляризации миоматозных узлов было выявлено, что более чем у половины больных – 34 (57,6%) отмечалось в миоматозных узлах преобладание периферической васкуляризации над центральной. У 17 пациентки (28,8%) был выявлен смешанный тип васкуляризации в миоматозных узлах, у 8 пациенток (13,6%) – преобладание центральной васкуляризации над периферической.

Учитывая наличие нарушений менструальной функции, до начала проведения терапии всем пациенткам проводилось раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным морфологического исследования нарушений выявлено не было, что позволило продолжить проведение исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении клинко-лабораторного обследования у пациенток были получены результаты гормонов: ЛГ, ФСГ, эстрадиола, представленные в таблице 1. В связи с тем что в нашем исследовании участвовали пациентки перименопаузального периода (STRAW+10 периоды -2 (-1)), то были получены результаты, соответствующие данному переходному периоду, которые значимо не отличались по группам (табл. 2).

● **Таблица 2.** Результаты гормонального исследования пациенток разных групп на фоне лечения и при динамическом наблюдении

● **Table 2.** The findings of hormonal studies of patients of different groups during treatment and during dynamic observation

Показатели Результаты	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пкмоль/л
1 группа (Гинестрил) N – 22			
до лечения	10,2 ± 2,9	25,4 ± 3,6	124,7 ± 22,4
через 3 мес. лечения	11,4 ± 3,8	29,6 ± 4,7	112,5 ± 24,3
через 6 мес. лечения	11,5 ± 3,2	30,2 ± 4,3	114,2 ± 24,6
2 группа (аГн-РГ) N – 20			
до лечения	11,1 ± 3,6	26,4 ± 4,2	132,8 ± 26,1
через 3 мес. лечения	16,8 ± 4,7	44,9* ± 7,7	84,5 ± 21,4
через 6 мес. лечения	17,4 ± 5,2	51,8* ± 5,3	76,3 ± 23,8
3 группа (контрольная) N – 17			
до лечения	11,4 ± 3,3	26,3 ± 4,6	136,3 ± 25,2
через 3 мес. лечения	13,3 ± 4,2	32,6 ± 5,1	127,5 ± 22,3
через 6 мес. лечения	13,7 ± 3,7	36,2 ± 4,8	118,8 ± 24,1

* – $p < 0,05$ при сравнении со значениями до лечения.

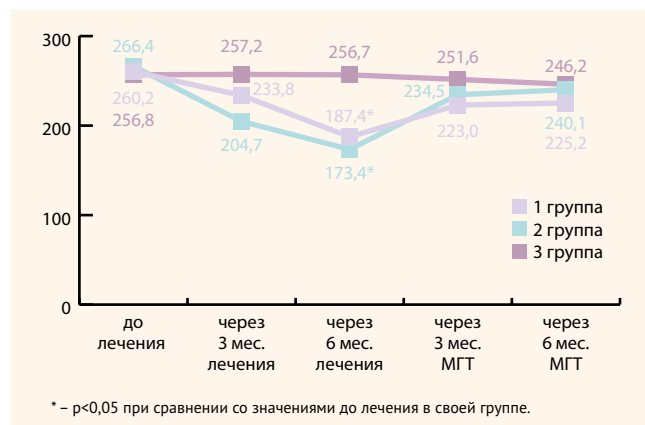
Обращает на себя внимание тот факт, что прием Гинестрила не влияет на изменение уровней представленных гормонов, а незначительный рост ЛГ, ФСГ и снижение уровня эстрадиола на протяжении динамического наблюдения у пациенток 1 группы и контрольной указывают на физиологические изменения, характерные для данного периода. При применении аГн-РГ отмечалось закономерное повышение уровней ФСГ и ЛГ, причем достоверное повышение уровня ФСГ по сравнению с исходными данными. На фоне лечения уровень эстрадиола уменьшался, но недостоверно, что может быть связано с невысоким исходным уровнем гормона у женщин данного возрастного периода.

Далее эффективность лечения мы оценивали по изменению объема матки при УЗИ органов малого таза в начале исследования, через 3 и 6 месяцев лечения, а далее через 3 и 6 месяцев приема МГТ (рис.).

При проведении сравнительного анализа изменений объема матки у пациенток разных групп обнаружилось, что на фоне лечения препаратами Гинестрил и аГн-РГ отмечалось достоверное уменьшение объема матки через 6 месяцев лечения. Объем матки у пациенток 1 группы через 6 месяцев лечения уменьшился на 28%, а у пациенток 2 группы на 35%. После проведенной терапии пациенткам 1 и 2 групп была назначена МГТ. В ходе динамического наблюдения за пациентками обнаружилось, что объем матки у пациенток увеличился, что было ожидаемо. У пациенток 1 группы через 3 месяца на 19%,

● **Рисунок.** Графическое изображение изменения объема матки на фоне лечения и при динамическом наблюдении у пациенток обследуемых групп

● **Figure.** Graphical depiction of changes in uterine volume during treatment and during dynamic observation in patients of the studied groups



по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев лечения, через 6 месяцев – на 20,2%. У пациенток 2 группы на 35,2% и 38,5% соответственно.

При сравнении окончательных результатов, полученных при измерении объема матки на фоне МГТ, с исходными результатами, оказывается, что объем матки у пациенток 1 группы был меньше на 13,5%, у пациенток 2 группы – на 10%, несмотря на то, что на фоне лечения отмечались более значимые изменения, то есть при применении Гинестрила отмечаются чуть менее выраженные изменения в отношении уменьшения объема матки при сравнении с аГн-РГ, но эффект после лечения сохраняется дольше, даже на фоне приема МГТ.

Что касается пациенток 3 группы, то на протяжении длительного динамического наблюдения отмечалось незначительное уменьшение объема матки, что можно объяснить физиологическими изменениями у пациенток данной возрастной категории.

Также в ходе исследования проводилась доплерометрия. Оценивали кривые скоростей кровотока с измерением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА). Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий. Допплерометрию проводили через 3 и 6 месяцев приема препарата и динамического наблюдения (табл. 3).

● **Таблица 3.** Результаты доплерометрии при проведении УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток через 3 и 6 месяцев лечения и динамического наблюдения

● **Table 3.** Dopplerometry findings during ultrasound imaging of the pelvis in the studied patients after 3 and 6 months of treatment and dynamic observation

Группы	ИР в МА до лечения	ИР в МА через 3 мес. лечения	ИР в МА через 6 мес. лечения
1 группа	0,89 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,9 ± 0,01
2 группа	0,9 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,92 ± 0,01
3 группа	0,89 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01

На фоне лечения отмечалось незначительное снижение васкуляризации, в большей степени на фоне приема аГн-РГ, что отразилось повышением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях, но недостоверно. Значимых изменений при доплерометрии у пациенток других групп выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин перименопаузального периода в качестве подготовительного этапа при решении вопроса о назначении МГТ.



Поступила / Received 19.08.2019
Отрецензирована / Review 23.08.2019
Принята в печать / Accepted 26.08.2019

Список литературы

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.Д., Беженарь В.Ф. *Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных*. Москва. 2015:333-335. Режим доступа: <https://stopmyoma.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB-%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-2015.pdf>.
- Donnez J., Vazques F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E., Osterloh I., Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with uliprista acetate. *Fertility and sterility*. 2014;101(6):1565-1573. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Радзинского В.Е. (ред.). *Национальное руководство. Гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 1063 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
- Камболова О.Т., Балиос Л.В., Иванова И.С., Агнаева Н.З. Опыт применения сквалена у больных миомой матки в перименопаузальном возрастном периоде. *Вестник Российского Научного Центра Рентгенодиагностики*. 2010;10(4):4-6. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/kamb_v10.htm.
- Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки. *Охрана материнства и детства*. 2013;2(22):36-41. Режим доступа: <https://elibrary.vsmu.by/handle/123/5331>.
- Pansky M., Cowan B.D., Frank M., Hampton H.L., Zimberg S. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):571-577. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.028.
- Толстолуцкая Е.А., Тетелютина Ф.К., Соловьева М.Е., Мейтс О.И., Клестов К.Б. Дифференцированный подход к лечению миомы матки. *Медицинский альманах*. 2010;3(3):91-92. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/differentsirovannyi-podhod-k-lecheniyu-miomy-matki>.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008;7(3):74-81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11031299>.
- Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе. *Уральский медицинский журнал*. 2017;6(150):5-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29827416>.
- Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric*. 2016;19(3):240-246. doi: 10.3109/13697137.2016.1164133.
- Bateson D., McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. Aust

- Fam Physician. 2017;46(6):372-377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bateson+D.%2C+McNamee+K.+Perimenopausal+contraception%3A+A+practise-based+approach.-+Aust.Fam.Physician>.
12. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протоколы). Москва. 2014. 57 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>.
 13. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р., Ледина А.В. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома. *Врач*. 2011;(1):21-24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15590198>.
 14. Graham J.D., Hanson A.R., Croft A.J., Fox A.H., Clarke C.L. Nuclear matrix binding is critical for progesterone receptor movement into nuclear foci. *The FASEB Journal*. 2009;23(2):546-556. doi: 10.1096/fj.08-113639.
 15. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):3-6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma_matki_Bezoperacionnoe_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz.

References

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyukov N.V., Belotserkovtseva L.D., Bezhenar V.F. *Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the patient management*. (In Russ.) Moscow. 2015:333-335. Available at: <https://stopmyoma.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB-%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-2015.pdf>.
2. Donnez J., Vazques F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E., Osterloh I., Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with uliprista acetate. *Fertility and sterility*. 2014;101(6):1565-1573. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
3. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Radzinskiy V.E. (ed.) *National guideline. Gynecology*. M.: GEOTAR-Media. 2017. 1063 p. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
4. Kambolova O.T., L. Balios V., Ivanov I.S., Agnaeva N.Z. Experience of using derivatives of squalene in patients with uterine myoma in perimenopausal indoor-age period. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii = Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2010;(10):4-6. (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/kamb_v10.htm.
5. Kichigin O.V., Arestova I.M., Zanko Y.V. Risk factors of hysteromyoma development and quality of life of patients operated in connection with hysteromyoma. *Okhrana materinstva i detstva = Maternal and Child Health*. 2013;2(22):36-41. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/5331>.
6. Pansky M., Cowan B.D., Frank M., Hampton H.L., Zimberg S. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):571-577. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.028.
7. Tetelyutina F.K., Tolstolutskaia E.A., Solovieva M.E., Klestov K.B., Mejtis O.I. The results of embolization of uterine arteries at the treatment of patients with hysteromyoma. *Medicinskij al'manah = Medical Almanac*. 2010;(3):91-92. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/differentsirovannyipodhod-k-lecheniyu-miomy-matki>.
8. Tikhomirov A.L., Oleynik Ch.G. A differentiated approach to treatment of patients with uterine myoma. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2008;7(3):74-81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11031299>.
9. Oboskalova T.A., Koval M.V. Influence of Menopausal Hormone Therapy on uterine myoma in menopausal women. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2017;6(150):5-9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29827416>.
10. Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric*. 2016;19(3):240-246. doi: 10.3109/13697137.2016.1164133.
11. Bateson D., McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. *Aust Fam Physician*. 2017;46(6):372-377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bateson+D.%2C+McNamee+K.+Perimenopausal+contraception%3A+A+practise-based+approach.-+Aust.Fam.Physician>.
12. Smetnik V.P., Sukhikh G.T. (ed.) *Menopausal hormone therapy and preserving the mature women's health. Clinical guidelines (protocols)*. Moscow. 2014. 57 p. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>.
13. Mejevitiнова E., Dovletkhanova E., Ledina A. Hormonal replacement therapy in treatment for climacteric syndrome. *Vrach = The Doctor*. 2011;(1):21-24. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15590198>.
14. Graham J.D., Hanson A.R., Croft A.J., Fox A.H., Clarke C.L. Nuclear matrix binding is critical for progesterone receptor movement into nuclear foci. *The FASEB Journal*. 2009;23(2):546-556. doi: 10.1096/fj.08-113639.
15. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ*. 2018;2(1):3-6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma_matki_Bezoperacionnoe_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Ильина Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ilyina@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya E. Dobrokhotova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Obstetrics and Gynecology, Department of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Irina Yu. Ilyina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Obstetrics and Gynecology, Department of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: ilyina@mail.ru