

Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, А.В.Чирков

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

В представленном обзоре литературы рассмотрены вопросы эпидемиологии, патоморфологии, патогенеза, клиники, диагностики миомы матки. Представлены данные об использовании антагониста рецепторов прогестерона – мифепристона. Терапия миомы матки мифепристоном по эффективности и безопасности не уступает аналогам агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, при этом не обладает отрицательным воздействием на эстрогензависимые экстрагенитальные системы и органы (сердечно-сосудистую систему, костную ткань, молочные железы и т.д.), поскольку показатель сывороточного эстрадиола остается на уровне, соответствующем ранней фолликулярной фазе менструального цикла.

Ключевые слова: миома матки, патогенез, диагностика, лечение, антагонист рецепторов прогестерона, мифепристон.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: 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): 15–19. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.15-19

Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. Literature review

T.Yu.Pestrikova[✉], E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, A.V.Chirkov

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk,

ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

In the presented review of the literature questions of epidemiology, pathomorphology, pathogenesis, clinic, diagnostics of uterine myomas are considered. Presented are data accentuating the use of the progesterone receptor antagonist drug mifepristone. The therapy of myoma of the uterus by mifepristone is not inferior in effectiveness or safety to analogs of gonadotropin-releasing hormone agonists, and does not have a negative effect on estrogen-dependent extragenital systems and organs (cardiovascular system, bone tissue, mammary glands, etc.), since the serum Estradiol remains at a level corresponding to the early follicular phase of the menstrual cycle.

Key words: uterine myoma, pathogenesis, diagnosis, treatment, progesterone receptor antagonist, mifepristone.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Chirkov A.V. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. Literature review. Gynecology. 2017; 19 (5): 15–19. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.15-19

Миома матки (ММ) – одно из самых распространенных заболеваний у женщин, которое является наиболее частой причиной обильных маточных кровотечений (ОМК), приводящей к достоверному снижению качества жизни у женщин репродуктивного возраста. ММ – болезнь дезадаптации. Заболевание является полисистемным и сочетается с ожирением (64%), гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (40%), щитовидной железы (4,5%), невротизмом (11%) и с патологией молочных желез (86%). Омк, дискомфорт и бесплодие с осложнениями беременности являются показаниями для хирургического вмешательства у этих пациенток [1, 2].

Эпидемиология. Факторы риска

По мнению Е.М.Вихляевой, ММ следует рассматривать как доброкачественную, гормонально контролируемую гиперплазию мышечных элементов мезенхимального происхождения [3].

От 20 до 40% женщин в возрасте старше 35 лет страдают ММ. Распространенность данной патологии среди женщин позднего репродуктивного (35–45 лет) и перименопаузального (46–55 лет) возраста увеличивается. ММ имеет тенденцию к росту во время беременности. К моменту наступления менопаузы ММ развиваются у большинства женщин (с клиническими проявлениями или бессимптомным течением), по данным аутопсии – от 50 до 80% [1–4].

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска развития ММ – генетические, антропометрические, расовые, репродуктивные, сосудистые и гормональные. Так, у женщин негроидной расы встречаемость ММ самая высокая, причем миомы возникают в более молодом возрасте, достигают больших размеров. При ожирении повышается уровень циркулирующих в крови эстрогенов. Характерно для гипертонии наличие общей патологии гладкомышечной ткани, которая способствует пролиферации гладкомышечных клеток матки и сосудов. Данные изменения непосредственно повреждают миометрий или сосудистые структуры матки [2, 5].

Патоморфология. Патогенез

ММ представляет собой доброкачественную опухоль мезенхимального происхождения, развивающуюся из гладкомышечных клеток и содержащую разное количество волокон соединительной ткани. ММ возникает в результате неправильного деления одной гладкомышечной клетки. Ряд исследователей считают, что миомы могут происходить из целогомического эпителия [1, 2, 5].

По мнению большинства ученых, ММ возникает в результате множественных соматических мутаций в нормальных клетках миометрия, что ведет к постепенному снижению регуляции их роста. Опухоль растет из клетки-прародительницы, в которой произошла первоначальная мутация, и является следствием нарушения тканевого гомеостаза, поддерживаемого балансом клеточной пролиферации и апоптоза. Более 100 генов, ответственных за регуляцию клеточного роста, пролиферацию и апоптоз, экспрессированы или репрессированы в клетках миомы. В опухоли и в нормальной эндометрии обнаружены существенные нарушения почти 50 микроРНК [1, 2, 5].

Генетические изменения промоторов (гормоны) или эффекторов (факторы роста) приводят к повышению пролиферативного индекса или снижению апоптотического индекса, что индуцирует аномалии миометрия и повышает риск миомы. Существует не менее двух молекулярных механизмов патогенеза ММ, на долю которых приходится до 80–85% случаев этого заболевания. Чаще всего встречаются мутации гена MED12, сопряженные с повышенной экспрессией «раннего» гена WNT4 [6–9]. Интересно, что мутации в этом гене, локализованные в других кодонах, были выявлены при наследственных синдромах, при которых повышен риск опухолей, например при синдроме Опица–Каведжиа [10].

В последнее десятилетие установлено, что образование и рост опухоли связаны с изменениями сложных взаимодействий между стероидными гормонами и их рецепторами, местными факторами роста и состоянием внеклеточного матрикса. Клетки ММ обладают значительно более высокой митотической активностью, чем клетки неизмен-

Классификация ММ по МКБ-10		
Код МКБ-10	Название	Краткое описание болезней
D25	Лейомиома матки или фиброма	Доброкачественное заболевание с поражением маточного гладкомышечного и фиброзного слоя
D25.0	Подслизистая (субмукозная) лейомиома матки	Находится непосредственно под слоем слизистой оболочки и выдается в просвет матки, чаще всего приводит к бесплодию
D25.1	Интрамуральная лейомиома матки	Локализуется в толще мышечных волокон, составляет 90% от всех диагностируемых образований
D25.2	Субсерозная лейомиома матки	Находится на наружной поверхности и может давить другие органы брюшной полости
D25.9	Неуточненная лейомиома матки	
D26	Другие новообразования матки доброкачественного характера	Включают в себя опухоли с локализацией в миометрии и гиперплазию
D26.0	Доброкачественное новообразование с локализацией в шейке	
D26.1	Доброкачественное новообразование в теле матки	
D26.7	Доброкачественное новообразование в других частях матки	
D26.9	Доброкачественное новообразование матки неуточненной части матки	
O34.1	Опухоль тела матки (при беременности), требующая предоставления медицинской помощи матери	

ного миометрия. Половые стероидные гормоны являются физиологическими регуляторами клеточной пролиферации миометрия. Ткань ММ чрезвычайно чувствительна к эстрогенам и прогестерону. Стимуляция пролиферации в миоматозных узлах происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона. Эстрогены стимулируют рост миомы, а прогестерон, очевидно, обладает как стимулирующим, так и ингибирующим эффектом. В отличие от нормального миометрия ткань ММ содержит гораздо больше прогестероновых рецепторов. Во время беременности рост ММ может резко ускориться из-за высокого уровня эстрогенов и прогестерона. После естественной или искусственной менопаузы ММ обычно подвергается спонтанному обратному развитию [2, 6, 9, 11, 12].

Классификация миомы матки

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1989), классификация ММ основана на локализации миоматозных узлов относительно толщи миометрия либо их расположении в других органах и тканях репродуктивной системы (см. таблицу) [13].

Клиника

ММ длительное время может протекать без выраженной клинической симптоматики. По некоторым оценкам, симптомы, характерные для ММ, наблюдаются у 20–50% женщин. Наличие симптомов зависит от количества, размеров и расположения миоматозных узлов, а также от степени вторичных дегенеративных и воспалительных изменений в ткани узлов. Основными симптомами ММ являются:

- ОМК, которые сопровождаются слабостью, утомляемостью, приводят к развитию железодефицитной анемии; меноррагии при миоме встречаются нередко, однако у 48% больных этот симптом может отсутствовать;
- тянущие боли внизу живота (у 20–30% больных), очень редко возникают острые боли, связанные с нарушением кровотока в миоматозных узлах, и сопровождаются повышением температуры, слабостью;
- при больших размерах ММ может происходить давление на соседние органы: мочевого пузыря, прямую кишку, что проявляется учащенным мочеиспусканием, запорами;
- бесплодие, невынашивание беременности, осложнения во время родов наблюдаются у каждой 3-й пациентки с множественным расположением миоматозных узлов [1–3, 7].

При ММ существенно снижаются вероятность наступления беременности, частота имплантации и рождения живого ребенка. Кроме того, увеличивается частота самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.

Существенное снижение частоты успешных исходов экстракорпорального оплодотворения обнаружено у женщин

с интерстициальными миомами, особенно если диаметр узла превышает 5 см. После миомэктомии вероятность зачатия повышается на 57%, а показатель самопроизвольных абортс снижается с 60 до 24% [2, 14].

Диагностика

Основными инструментальными методами диагностики ММ являются ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерометрия; значительно реже – компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. В последние годы гистероскопия и лапароскопия обеспечили новый подход к диагностике и лечению ММ. Информативным методом распознавания субмукозной и интерстициальной ММ с центрипетальным ростом является гистероскопия (точность достигает 99,2%). Достоинства метода обусловлены возможностью одновременной биопсии эндометрия с целью диагностики сопутствующих гиперпластических процессов. Лапароскопия используется преимущественно при необходимости дифференциальной диагностики миомы и опухоли яичника, а также для распознавания вторичных изменений в миоматозных узлах, являющихся противопоказанием к консервативной терапии. У 1/2 пациенток болезнь протекает бессимптомно и диагностируется только при гинекологическом исследовании или УЗИ [1, 2, 7, 11].

Дифференциальная диагностика

ММ следует дифференцировать от рака или саркомы тела матки, с доброкачественной или злокачественной опухолью, исходящей из яичника, воспалительными опухолевыми образованиями придатков матки, беременности. При наличии ОМК приходится различать миому и рак тела матки. Следует иметь в виду, что эти заболевания могут сочетаться. Проведение дополнительных исследований (гистеросальпингография, гистероскопия) и диагностическое выскабливание позволяют уточнить диагноз. ММ приходится дифференцировать с наличием беременности, при которой матка мягковатой консистенции. Следует обращать внимание на достоверные и вероятные признаки беременности. При необходимости проводят иммунологические и биологические реакции на беременность, УЗИ. Диагноз ММ в постменопаузе следует устанавливать осторожно. Надо искать причину увеличения размеров матки. Рост ММ в постменопаузе может быть связан либо с множественным расположением миоматозных узлов, либо со злокачественным процессом эндометрия, либо с саркомой матки [1–3, 7].

Методы лечения

Тактика ведения больных с ММ включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, разнообразные методы хирургического воздействия и использование новых мини-инвазивных подходов. Для каждой пациентки

разрабатывают индивидуальную тактику ведения, чтобы подход был строго персонифицированным. Большинству пациенток с ММ необходимо хирургическое лечение. Показанием к оперативному лечению (гистерэктомии или миомэктомии) выявляются примерно у 15% пациенток. Многие женщины в настоящее время стремятся отложить деторождение на более поздний возраст, когда, к сожалению, значительно чаще развивается ММ, поэтому совершенствование медикаментозного лечения и малоинвазивных, органосохраняющих технологий является основной тенденцией лечения пациенток с ММ в современных условиях. Поиск и применение новых медикаментозных средств и малоинвазивных технологий (эмболизация маточных сосудов, миолитическими источниками энергии), приближающихся по эффективности к гистерэктомии и не вызывающих побочных эффектов, является альтернативным лечением ММ [1, 2].

Медикаментозное лечение больных с ММ возможно только при отсутствии симптоматики и небольших по размеру (до 12 нед) опухолях и заключается в активном амбулаторном наблюдении: динамическое УЗИ, цитологический контроль состояния эпителия шейки матки и эндометрия, определение уровня онкомаркеров. В последние годы для лечения пациенток с ММ предложены нестероидные противовоспалительные средства, транексамовая кислота, прогестагены (внутриматочная рилизинг-система, содержащая левоноргестрел), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, модуляторы рецепторов прогестерона, к которым относится мифепристон (RU 486) [1, 2, 15, 16].

Мифепристон (Гинестрил®) является антипрогестинном с высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Следует отметить, что согласно классификации, приведенной в зарубежной литературе, мифепристон наряду с азоприснилом и улипристалом ацетатом также относится к селективным модуляторам прогестероновых рецепторов [17]. Его относительная связывающая способность с прогестероновыми рецепторами человека в 2–10 раз превышает способность прогестерона. После перорального введения мифепристон быстро абсорбируется. Абсолютная биодоступность составляет 69%. Пик плазменной концентрации препарата после приема per os достигается через 1 ч 30 мин. После фазы распределения препарата его выделение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12–72 ч, в дальнейшем скорость выделения растет. Период полувыведения составляет 18 ч. Основные пути выведения препарата – с мочой (10%) и фекалиями (90%) [18].

По данным ряда исследователей, показана безопасность применения мифепристона в течение 3–12 мес. Мифепристон назначают с 1–3-го дня менструального цикла, т.е. в раннюю фолликулярную фазу до формирования доминирующего фолликула. Применение мифепристона в позднюю фолликулярную фазу приводит к коллапсу доминантного фолликула и прорывному кровотечению [19].

Мифепристон вызывает снижение объема матки на 27–49%, а величину миоматозных узлов – на 26–74%. Аменорея, в зависимости от дозы препарата (5–10–100 мг), встречалась у 40–70–100% пациенток. Препарат уменьшает объем менструальной кровопотери; повышает уровень гемоглобина [20], что положительно сказывается на состоянии пациенток с сопутствующей анемией; уменьшает проявления дисменореи и боли в тазовой области у 75% пациенток уже через 2 мес лечения. Результаты исследования продемонстрировали широкие вариации индивидуального ответа пациенток на лечение. Через полгода после завершения лечения у части пациенток (менее 20%) наблюдалось увеличение объема матки, при этом максимальные значения размеров органа было на 42% ниже, чем исходный уровень. Сокращение размера ММ происходило без параллельного уменьшения кровоснабжения матки. У всех пациенток через 2–6 нед после прекращения лечения произошло восстановление менструального цикла. В целом было отмечено значительное повышение качества жизни пациенток за счет уменьшения негативной симптоматики [19, 21].

Мифепристон хорошо переносится, доказательством чему служит практическое отсутствие пациенток, вышедших из исследований по причине побочных эффектов [18, 22, 23]. Тем не менее в литературных источниках указывается, что у 63% пациенток в группе мифепристона (10 мг – прием в течение 1 года) выявлена простая гиперплазия эндометрия (в группе плацебо – 0), но при этом ни одного случая атипии не было обнаружено [22]. Побочные эффекты включали вазомоторные симптомы (38%), простую гиперплазию эндометрия (28%), временное повышение уровня трансаминаз (4%) [24].

В Российской Федерации мифепристон (Гинестрил® 50 мг для приема per os ежедневно в течение 3 мес) зарегистрирован и применяется в лечебной практике с 2005 г.

В исследованиях M.Engman и соавт. (2009 г.) дано подтверждение гипотезы о том, что прием мифепристона (50 мг через день) является эффективным предоперационным лечением маточных кровотечений, вызванных ММ. Эта лечебная стратегия позволяет индуцировать аменорею и повысить уровень гемоглобина наряду с уменьшением объема лейомиомы [20].

Снижение размеров лейомиомы было отмечено без сопутствующего снижения перфузии маточного кровотока. Эта кратковременная терапия хорошо переносилась без побочного влияния на уровень кортизола, и только незначительной степени приливы имели место у некоторых женщин. Кроме того, при биопсии эндометрия не отмечено предракочных изменений или изменений митотического индекса. Изменения эндометрия носили характер кистозной железистой дилатации, причем обратимой после отмены препарата. По мнению авторов, необходимы дальнейшие, более крупные, продолжительные исследования для добавления информации по безопасности, в основном касающейся пролиферации эндометрия и молочной железы [20].

На сегодняшний день уже опубликованы данные, подтверждающие онкопротективные эффекты мифепристона на ткань молочной железы. Так, в 2008 г. M.Engman и соавт. провели исследование с участием 30 женщин в менопаузе, получающих терапию мифепристоном 50 мг через день в течение 3 мес по поводу ММ. На фоне проведенной терапии отмечено достоверное ($p=0,012$) уменьшение индекса Ki-67, который отражал уровень пролиферации эпителиальных клеток молочных желез, а также уменьшение таких симптомов, как боль и отек в области молочных желез. Данное исследование позволило сделать вывод об антипролиферативном эффекте мифепристона в отношении клеток молочной железы и сделать прогноз о возможности его применения у пациенток в менопаузе, получающих заместительную гормональную терапию [25]. В 2017 г. опубликованы результаты российского исследования В.А.Новиковой и соавт., в котором участвовали 110 женщин репродуктивного возраста. Всем пациенткам после лапароскопической миомэктомии с целью антирецидивной терапии был назначен Гинестрил® (мифепристон) 50 мг/сут в течение 3 мес. Всем пациенткам до начала терапии, после ее отмены и спустя 3 мес проводилась диагностика доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), основанная на общеклиническом обследовании, осмотре и пальпации, УЗИ молочных желез. При обследовании молочных желез выяснилось, что 61,82% женщин до назначения препарата Гинестрил® имели субъективные признаки (масталгия, мастодиния) ДДМЖ, объективное подтверждение которой при УЗИ было получено у 47,27% пациенток. Установлено, что прием Гинестрила ассоциирован с достоверным ($p<0,05$) уменьшением числа женщин с субъективными признаками ДДМЖ: с 61,85 до 30% по окончании 3-месячного курса терапии и до 31,82% через 3 мес после окончания лечения; уменьшением числа женщин с объективными признаками диффузных изменений в молочной железе: с 40,91 до 21,82% по окончании 3-месячного курса терапии и до 19,84% спустя 3 мес [26].

Иммуногистохимические исследования, проводимые А.Л.Тихомировым и соавт. (2012 г.), свидетельствуют о том, что 90% клеток, пролиферирующих ММ, содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором

эпидермального фактора роста (главного митогена миомы) и антиапоптотического протоонкогена BCL-2 [18].

Таким образом, совершенно очевидно, что блокатор рецепторов прогестерона способен оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии. В течение 3-месячного курса лечения Гинестрилом в дозе 50 мг/сут мелкие миоматозные узлы уменьшаются в среднем на 50–60%. Такой же результат зафиксирован при применении препарата Гинестрил® в дозе 50 мг 1 раз в 2 дня, т.е. при суточной дозе в 2 раза меньше. Побочных эффектов на фоне приема Гинестрила значительно меньше, чем при приеме других препаратов, используемых при лечении ММ [18].

Следовательно, терапия ММ мифепристоном по эффективности и безопасности не уступает аналогам агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, при этом не обладает отрицательным воздействием на эстрогензависимые экстрагенитальные системы и органы (сердечно-сосудистую систему, костную ткань, молочные железы и т.д.), поскольку показатели сывороточного эстрадиола остаются на уровне, соответствующем ранней фолликулярной фазе менструального цикла [18, 27].

Интерес к мифепристону не ослабевает, проводятся исследования и по изучению его способности блокировать рецепторы глюкокортикостероидов и клинической эффективности, связанной с антиглюкокортикоидным действием, в том числе при болезни Иценко–Кушинга. Действие мифепристона на глюкокортикоидные рецепторы нейротрофных клеток гипоталамуса является дозозависимым и может появиться только при приеме от 300 до 1200 мг/сут, т.е. ингибирование мифепристоном отрицательной обратной связи кортизола на аденокортикотропный гормон требует существенно больших доз, чем те, которые необходимы для проявления его антипрогестагенного действия [28, 29].

Таким образом, клиническая эффективность и хорошая переносимость мифепристона позволяют успешно использовать его при лечении ММ у женщин репродуктивного возраста [22, 30]. Дальнейшие исследования, посвященные изучению клинической эффективности мифепристона при вариации его доз и путей введения в зависимости от состояния рецепторного аппарата миометрия и миоматозных узлов, необходимы для персонализированного применения мифепристона в лечении ММ [18, 30]. Кроме того, применение мифепристона может найти более широкое практическое применение, в том числе и в области онкологии, учитывая результаты проведенных исследований *in vitro*, доказывающих его ингибирующий эффект на рост опухолевых клеток (рак яичников, молочной железы, предстательной железы) [31].

Литература/References

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. / *Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia)*. М., 2015. [in Russian]
2. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. В.Карра, Р.Блэкуэлла и Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / *Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. V.Karra, R.Blekuella i R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015.* [in Russian]
3. Выхляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению миомы матки. М.: МЕДпресс-информ. 2004. / *Vikhlyayeva E.M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu miomy матки. M.: MEDpress-inform. 2004.* [in Russian]
4. Асмедова Н.М., Муфтайдинаева Ш.К., Мамаджанова Ш.К. Оценка эффективности нового метода лечения миомы матки. Молодой ученый. 2017; 18: 113–5. / *Akmedova N.M., Muftaidinova Sh.K., Mamadzhanova Sh.K. Otsenka effektivnosti novogo metoda lecheniia miomy матки. Molodoi uchenyi. 2017; 18: 113–5.* [in Russian]
5. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2008; 22: 571–88.
6. Lee EJ, Kong G, Lee SH et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int J Gynecol. Cancer* 2005; 15: 146–54.
7. Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87: 725–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Чирков Андрей Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

8. Mäkinen N et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334: 252–9.
9. Strauss III JK. Cell biology. In: *Reproductive Medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. Ed. O.J.Bart, M.Fauser, 2003; p. 55–196.
10. Végan K. MED12 mutation and uterine fibrinoids. *Nature Genetics* 2011; 43: 928–31.
11. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Фарм-Синтез, 2013. / *Tikhomirov A.L. Mioma. Patogeneticheskoe obosnovanie organosokhraniushchego lecheniia*. М.: Farm-Sintez, 2013. [in Russian]
12. Rabinovici J. Pregnancies and Deliveries After MR-Guided Focused Ultrasound Surgery For the Conservative Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: MRgFUS 2008-Selected scientific abstracts. Washington, 2008.
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2005. / *Mezhdunarodnaia statisticheskaia klassifikatsiia boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Vsemirnaya organizatsiia zdoravookhraneniia. Zheneva, 2005.* [in Russian]
14. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1215–23.
15. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.
16. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003; 68 (10–13): 981–93.
17. Mirji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD010770. DOI: 10.1002/14651858.CD010770.pub2
18. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е., Абышева В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2012; 5: 115–9. / *Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A., Bataeva A.E., Alysheva V.G. Antagonisty retseptorov progesterona v strukture kompleksnogo organosokhraniushchego lecheniia miomy матки. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 5: 115–9.* [in Russian]
19. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. *Фарматека*. 2010; 14: 18–30. / *Kareva E.N. Mifepriston i mioma матки. Farmateka. 2010; 14: 18–30.* [in Russian]
20. Engman M, Granberg S, Williams ARW et al. Mifepristone for Treatment of Uterine Leiomyoma. A Prospective Randomized Placebo Controlled Trial. *Human Reproduction* 2009; 24 (8): 1870–79.
21. Ramachandran S, Kwon K-Y, Shin S-J et al. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27Kip1 Controls Growth and Cell Cycle Progression in Human Uterine Leiomyoma. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 667–73.
22. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB et al. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49 (1): 77–83.
23. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии. *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 101–4. / *Fatkullin I.F., Bakanova A.R. Primenenie antiprogestinov dlia profilaktiki retsidivov posle konservativnoi miomektomii. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 1: 101–4.* [in Russian]
24. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R et al. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obst Gynecol* 2004; 103 (6): 1331–6.
25. Engman M, Skoog L, Söderquist G, Gemzell-Danielsson K. The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology. *Human Reproduction* 2008; 23 (9): 2072–9.
26. Новикова В.А., Пензюган Г.А., Хорольский В.А. и др. Влияние антирецидивной терапии миомы матки антигестагенами на состояние молочных желез у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 108–3. / *Novikova V.A., Penzboian G.A., Kborolskii V.A. i dr. Vliianie antiretsidivnoi terapii miomy матки antigestagenami na sostoianie molochnykh zhelez u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 4: 108–3.* [in Russian]
27. Пономаренко И.В., Алтухова О.Б., Процаев К.И. и др. Клинические особенности у пациенток старших возрастных групп с миомой матки. *Успехи геронтологии*. 2016; 5: 760–3. / *Ponomarenko I.V., Altukhova O.B., Prosbchaev K.I. i dr. Klinicheskie osobennosti u patsientok starshibk vozrastnykh grupp s miomoi матки. Uspekhi gerontologii. 2016; 5: 760–3.* [in Russian]
28. Липман А.Д., Левина И.С., Кочев Д.М. Использование мифепристона для медикаментозного прерывания беременности и других целей. *Сибирский мед. журн.* 2002; 4: 46–62. / *Lipman A.D., Levina I.S., Kochev D.M. Ispol'zovanie mifepristona dlia medikamentoznogo preryvaniia beremennosti i drugikh tselei. Sibirskii med. zhurn. 2002; 4: 46–62.* [in Russian]
29. Morgan FH. Mifepristone for management of Cushing's. *Pharmacotherapy* 2013; 33 (3): 319–29.
30. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: 61–5. / *Kareva E.N., Bekbudova L.Kh., Gorenkova O.S., Samoilova T.E. Personalizirovannyi podkhoz k naznacheniiu mifepristona patsientkam s miomoi матки. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 5: 61–5.* [in Russian]
31. Tieszen CR, Goyeneche AA, Brandbagen BN et al. Antiprogesterin mifepristone inhibits the growth of cancer cells of reproductive and non-reproductive origin regardless of progesterone receptor expression. *BMC Cancer* 2011; 11 (1): 207.