



ВЕДЕНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ*

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ И ГИНЕКОЛОГОВ КАНАДЫ

Данное клиническое практическое руководство подготовлено Рабочей группой по изучению лейомиомы матки, рассмотрено консультативными комитетами клинической гинекологической практики, репродуктивной медицины и бесплодия, семейных врачей и утверждено Исполнительным советом Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое значение миомы матки

Термины «фиброматозные узлы», «миома», «лейомиома» являются синонимами и обозначают распространенные гинекологические опухоли, встречающиеся у 70–80% женщин, достигших 50-летнего возраста [1]. Распространенность увеличивается с возрастом, достигая максимума у 40-летних женщин. У многих женщин заболевание может протекать бессимптомно и диагностируется случайно при клиническом обследовании или визуализации.

Миомы также могут проявляться клинически, в том числе в виде менструальных нарушений (например, тяжелое, нерегулярное и длительное маточное кровотечение), железодефицитной анемии, «объемных» симптомов (например, сдавливание органов малого таза, боль, обструктивные симптомы), а также проблем с фертильностью.

В настоящее время миома матки – наиболее распространенное показание к гистерэктомии во всем мире. В Канаде они составляют 30% от всех гистерэктомий – второй по частоте гинекологической операции после кесарева сечения [8]. Гистерэктомия сопряжена со значительной заболеваемостью и смертностью [9–10].

Вывод

1. Миома матки является распространенным заболеванием, возникая у 70% женщин старше 50 лет. 20–50% миом являются симптоматическими, что имеет для Канады большое социальное и экономическое значение. (Уровень доказательности [УД] II-3)

Патофизиология миомы

Миома матки – моноклональная опухоль, возникающая из гладкомышечной ткани матки (т. е. миометрия). Это доброкачественные новообразования, состоящие из неупорядочен-

ных миофибробластов, которые расположены в объемном внеклеточном матриксе, составляющем существенную часть объема опухоли. Генез миомы матки остается темой дискуссий.

Клетки пролиферируют в умеренном количестве, их рост зависит от яичниковых стероидов – эстрогена и прогестерона, поэтому большинство миом подвергаются инволюции после менопаузы. Биологически мощный эстроген эстрадиол способствует синтезу рецепторов прогестерона (РП) посредством рецепторов эстрогена типа α (РЭ- α). РП имеют большое значение для ответа фиброзной ткани на прогестерон, секретируемый яичниками.

Прогестерон и РП необходимы для роста опухоли, увеличения клеточной пролиферации, выживания и повышения образования внеклеточного матрикса. При отсутствии прогестерона и РП эстроген и РЭ- α не в состоянии стимулировать рост миомы [11].

Миоматозные узлы могут быть одиночными или множественными и различаться по размеру, локализации и кровоснабжению.

Миомы обычно классифицируют на 3 подгруппы в зависимости от локализации: субсерозные (на внешней стороне матки), интрамуральные (в миометрии) и субмукозные или подслизистые (на внутренней стенке матки). Международная федерация акушерства и гинекологии (FIGO) представила новую, более детальную систему классификации (рис. 1) [12].

Общепризнанные факторы риска развития миомы матки включают: отсутствие родов в анамнезе, раннее менархе, частые менструации, дисменорея в анамнезе, миома матки в семейном анамнезе, африканское происхождение, ожирение и возраст (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет). Клинические факторы, которые, возможно, увеличивают риск миомы, включают артериальную гипертензию и сахарный диабет [13].

ОСНОВНЫЕ АВТОРЫ:

GEORGE A. VILOS

д. мед. н., Лондон, Великобритания

CATHERINE ALLAIRE

д. мед. н., Ванкувер, Канада

**PHILIPPE-YVES
LABERGE**

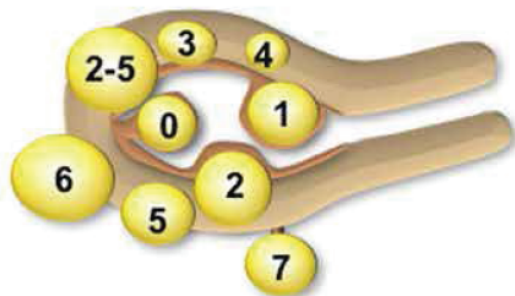
д. мед. н., Квебек, Канада

NICHOLAS LEYLAND

д. мед. н., Гамильтон, Канада

* Оригинал опубликован в J Obstet Gynaecol Can, 37(2) (2015): 157–178.

Классификация лейомиом



S — Субмукозные	0	Внутриполостная «на ножке»
	1	Меньше 50% узла проникает в эндометрий
	2	Больше 50% узла расположено в эндометрии
O — Прочие	3	Контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозная, на ≥50% интрамуральная
	6	Субсерозная, на <50% интрамуральная
	7	Субсерозная «на ножке»
	8	Другая (например, цервикальная, так называемая паразитирующая, др.)

Смешанные (охватывают как эндометрий, так и серозную ткань)	Указывают две цифры через дефис: первая указывает на часть узла, связанную с эндометрием, вторая — на часть, которая расположена ближе к брюшной полости	
	2-5	Субмукозная и субсерозная (каждая часть меньшей половины диаметра расположена в эндометрии и брюшной полости, соответственно)

РИСУНОК 1. СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕЙОМИОМ FIGO [12]

Клиническая картина

Наиболее распространенным симптомом лейомиомы матки являются аномальные маточные кровотечения (АМК). Механизм АМК, ассоциированного с лейомиомой, неизвестен. В качестве возможных объяснений были предложены увеличение поверхности эндометрия, нарушения сосудистой регуляции и гемостаза эндометрия [16].

Тазовая боль редко связана с миомой и, как правило, указывает на дегенеративные процессы, «перекрут» или наличие аденомиоза и/или эндометриоза. Сдавливание органов малого таза, дисфункция кишечника и мочевого пузыря, например, частое мочеиспускание, могут проявляться при крупных миоматозных узлах.

Мочевые симптомы должны быть исследованы до хирургического лечения миомы, чтобы исключить другие причины [15]. У постменопаузальных женщин появление боли и/или кровотечения в новых или существующих миоматозных узлах следует расценивать как лейомиосаркому [18].

Миома во время беременности

Оценки распространенности миомы во время беременности варьируют в зависимости от качества УЗИ, изучается также влияние расы и возраста женщин. Недавнее исследование обнаружило распространенность миомы у 18% афроамериканских беременных, 8% белых, 10% латиноамериканок [20].

Большинство данных УЗИ продемонстрировали, что миоматозные узлы во время беременности остаются исходного размера или уменьшаются [21–23]. В докладе 2011 года представлены результаты серии УЗИ 171 беременной с миомой. После родов у 36% женщин миома не идентифицировалась, а у 79% из оставшихся – уменьшилась в размерах [24]. Об увеличении размера миомы во время беременности говорится в одном исследовании [25].

В нескольких крупных ретроспективных исследованиях по УЗ-диагностике у беременных сообщалось о влиянии миомы на исходы беременности [26–30]. Мета-анализ 2008 г. показал общий высокий риск: неправильного предлежания (относительный риск [ОР] 2,9), кесарева сечения (ОР 3,7) и преждевременных родов (ОР 1,5) [31].

Казалось бы, женщины с миомами, особенно крупными, заслуживают более пристального акушерского наблюдения, но чаще всего исход беременности у таких женщин благоприятный.

Принято считать, что миомэктомия, кроме случаев симптоматических миом на ножке, не должна выполняться у беременных женщин из-за повышенного риска неконтролируемого кровотечения. Однако существует много свидетельств благоприятных исходов после миомэктомии, выполненной во время беременности или при кесаревом сечении, так что она может рассматриваться как вариант лечения при клинической необходимости [33–36].

Опасения по поводу злокачественности Лейомиосаркомы

В обзоре с участием 6815 пациенток, перенесших миомэктомию между 1950 и 1993 гг., всего у 18 (0,26%) женщин диагностировали лейомиосаркому. В субпопуляции женщин с быстрым ростом миомы распространенность лейомиосаркомы составила 0,27% [37]. На основании этих данных быстрый рост миомы, вероятно, не является предиктором лейомиосаркомы. Однако рост или появление симптомов в постменопаузе должны вызывать настороженность в плане подозрения на злокачественность.

В других сериях случаев заболеваемость лейомиосаркомой оценивается в пределах от 0,22 до 0,49%, хотя у женщин после 50 лет ее выявление в образцах тканей после гистерэктомии может увеличиться до 1% [37,38]. Недавние

данние свидетельствуют, что примерно 1 из 400 (0,25%) женщин, прооперированных по поводу миомы, находится в группе риска развития лейомиосаркомы [39].

Хотя случайные находки лейомиосаркомы матки имели место при аблативной миомэктомии [40], их частота ниже, чем после гистерэктомии (0,13%) [41]. Развивается ли лейомиосаркома из лейомиомы или они возникают независимо, неизвестно.

Гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала

Морфологически существует ряд маточных гладкомышечных опухолей с хорошо определяемыми гистологическими критериями и клиническими результатами – лейомиомы и лейомиосаркомы. Эти опухоли характеризуются различными комбинациями и соотношением трех гистологических критериев (ядерная атипия, митотический индекс и зональный некроз), которые могут указывать на злокачественность.

Часто эти варианты имеют лишь некоторые черты злокачественности, но не соответствуют всем критериям и, следовательно, не могут быть четко интерпретированы и классифицированы как доброкачественные или злокачественные.

В 2003 году ВОЗ назвала эти опухоли «гладкомышечными опухолями неопределенного злокачественного потенциала» (smooth muscle tumours of uncertain malignant potential – STUMP) [42, 43].

Другие злокачественные новообразования

Другие злокачественные опухоли матки, такие как рак шейки матки и рак эндометрия, также могут быть причиной АМК. Во время проведения диагностических процедур их необходимо исключить.

Выводы

2. Наличие миомы матки может привести к различным клиническим осложнениям. (УД III)

3. Вероятность возможных осложнений, связанных с миомой во время беременности, не является показанием для миомэктомии, за исключением женщин, которые имели во время предыдущей беременности осложнения, связанные с фибромиомой. (УД III)

4. При обнаружении миомы во время беременности может потребоваться дополнительное наблюдение матери и плода. (УД II-2)

Рекомендация

1. Женщины с бессимптомной миомой должны быть уверены, что нет никаких доказательств, обосновывающих подозрение на злокачественность, и что гистерэктомия им не показана. (УД III-D)

Диагностика

При бимануальном обследовании увеличенная подвижная матка (корреляция по массе приблизительно 300 г соответствует размеру 12-й недели беременности) с неправильными контурами позволяет предположить диагноз миомы.

Наиболее широко используемым методом диагностики является УЗИ (трансабдоминальное, трансвагиналь-

ное, контрастная соногистерография). Это особенно полезно для оценки роста миомы, если узлы не могут быть пальпированы с достаточной точностью [44]. Контрастирование и 2D-, 3D-соногистерография – очень точные диагностические процедуры для обнаружения подслизистых поражений с чувствительностью и специфичностью 98 и 100% [45, 46]. У женщин с большой маткой диагностическая визуализация иногда позволяет обнаружить гидронефроз, клиническая значимость которого неизвестна. Полная обструкция мочеточника является крайне редкой [47].

КТ имеет ограниченную ценность в дифференциации локализации миом относительно эндометрия или миометрия [48]. Наиболее точным методом в оценке придатков [49] и матки является МРТ, которая дает информацию о размере, локализации, количестве и кровоснабжении лейомиом, а также о наличии другой патологии матки, в том числе аденомиоза и/или аденомиомы [50–52].

Лечение

Большинство лейомиом матки протекает бессимптомно и не требует лечения. От 20 до 50% миом симптоматические, являющиеся причиной ПМК, железодефицитной анемии, сдавления тазовых органов и/или проблем репродукции [53], что может потребовать лечения.

Лечение женщин с лейомиомой должно быть индивидуальным на основании симптомов, размеров и локализации узлов, возраста, потребностей и желаний пациентки относительно сохранения фертильности или матки, возможностей терапии и опыта врача.

Симптоматические миомы матки можно лечить консервативно, хирургически или комбинируя эти методы (рис. 2).

Выжидательная тактика

Проспективные исследования показывают, что 3–7% нелеченных миом матки у женщин в пременопаузе регрессируют в течение от 6 месяцев до 3 лет [54, 55]. У большинства женщин происходит уменьшение миоматозных узлов и симптомов в менопаузе; поэтому в зависимости от тяжести симптомов женщины, приближающиеся к менопаузе, могут предпочесть ее ожидание до принятия решения о лечении. После менопаузы заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не противопоказана при наличии миомы и не приводит к развитию новых узлов, хотя и может быть связана с некоторым ростом миомы, что, в свою очередь, влечет за собой возникновение клинических проявлений [56, 57].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Сейчас разрабатываются новые методы лечения на уровне рецепторов и генов, что может обеспечить более долгосрочные возможности [58]. Поскольку эстрогеновая регуляция рецепторов эстрогенов и прогестерона во время фолликулярной фазы следует за прогестерон-индуцированным митогенезом в течение лютеиновой фазы, все гормональные методы лечения для контроля маточных кровотечений регулируют действие этих двух половых гормонов.

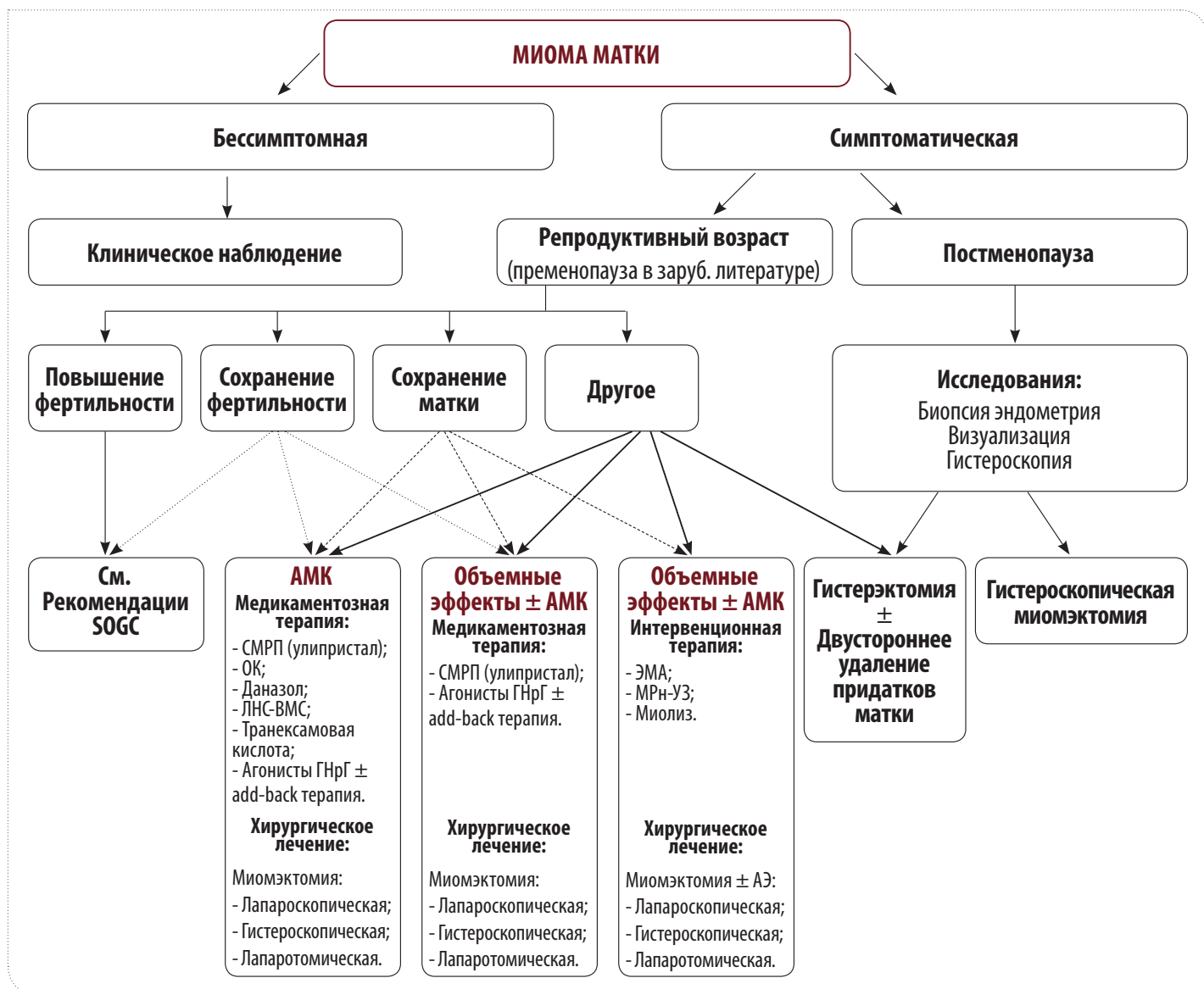


РИСУНОК 2. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

АМК - аномальные маточные кровотечения; СМРП – селективные модуляторы рецепторов прогестерона; ОК – оральные контрацептивы; ЛНС-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; ЭМА – эмболизация маточных артерий; МРн-УЗ – магниторезонансный направленный ультразвук; АЭ – абляция эндометрия.

Оральные контрацептивы

Доказательства того, что низкие дозы оральных контрацептивов вызывают доброкачественный рост миоматозных узлов, отсутствуют. Таким образом, миома матки не является противопоказанием к их применению. Оральные контрацептивы эффективны в уменьшении менструальных кровотечений в краткосрочной перспективе и могут предотвратить развитие миомы матки [59].

Прогестины/левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНС-ВМС)

Прогестагены – натуральные или синтетические гестагены, которые потенциально могут оказывать двойное действие на рост миомы. В то время как естественный гормон прогестерон увеличивает эпидермальный фактор роста, стимулирующий рост миомы, он также ингибирует инсулиноподобный фактор роста-1, ингибирующий рост [60].

Прогестагены также понижают регуляцию эстрогена и прогестерона в матке, что может действовать в качестве еще одного механизма для модулирования развития и роста миомы [61]. И натуральный прогестерон, и синтетические прогестины вызывают атрофию эндометрия, что уменьшает менструальные кровопотери у женщин с миомами.

Одно из исследований показало, что ЛНС-ВМС значительно снижают менструальную кровопотерю и объем матки у женщин с меноррагиями, как с миоматозными узлами, так и без них, в то же время не уменьшая существенно размер миомы [62]. В другом исследовании обнаружено, что ЛНС-ВМС была более эффективна в снижении менструальной кровопотери, чем КОК у женщин с меноррагией, ассоциированной с миомой, хотя доля неудачного лечения была одинаковой в обеих группах [59].

Систематический обзор сообщает о применении оральных прогестагенов и ЛНС-ВМС для лечения лейомиомы.

Обнаружено, что оральный прогестаген линестроен не так эффективен, как лейпролин, в уменьшении миомы матки размером 16 недель [63]; и для рекомендаций по использованию прогестагенов для лечения женщин с миоматозными узлами в пременопаузе не хватает доказательств [64].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)

Можно ожидать уменьшения размеров миомы в среднем до 50% от первоначального объема в течение 3 месяцев лечения аГнРГ. Однако такое лечение ограничивается интервалом от 3 до 6 месяцев, после чего, как правило, в течение 12 недель происходит возобновление роста миоматозных узлов. Длительное применение агонистов ГнРГ с эстрогенами (терапия под прикрытием) требует дополнительных исследований. Имеются данные, что терапия агонистами ГнРГ под прикрытием прогестинами отрицательно влияет на эффективность агонистов ГнРГ относительно размеров миомы [65, 66].

Вместе с тем агонисты ГнРГ полезны до операции, чтобы уменьшить размеры узлов и анемию, ассоциированную с маточными кровотечениями [47, 67].

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

В то время как агонисты ГнРГ влияют на понижающую регуляцию и десенсибилизацию рецепторов ГнРГ, антагонисты ГнРГ работают по классическому механизму конкурентного блокирования. Основные преимущества антагонистов ГнРГ – отсутствие эффекта «первичного пика» (который присущ агонистам ГнРГ), стимуляции синтеза фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола к сверхфизиологическим уровням и, следовательно, более быстрого начала действия и меньший период лечения [68, 69].

Использование антагонистов ГнРГ в лечении миомы требует дальнейших исследований.

Андрогены (даназол)

Даназол конкурирует в связывании рецепторов с природными андрогенами, прогестероном, глюкокортикоидами и действует на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси матки. Помимо своих андрогенных эффектов, он также снижает уровень эстрогена, подавляя секрецию гонадотропина на уровне гипоталамуса и ингибируя стероидогенез яичников [70].

Даназол уменьшает объем миомы на 20–25% [71]. Хотя его использование для уменьшения размеров миомы матки было описано в когортных исследованиях, систематический обзор не обнаружил каких-либо рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность даназола с плацебо или другими препаратами [72].

Долгосрочный ответ на даназол незначителен, его применение целесообразно для уменьшения размеров миомы в случае тяжелых менструальных кровотечений [71].

Ингибиторы ароматазы (летрозол)

Ингибиторы ароматазы используются для снижения концентрации эстрогенов в крови и повышения уровня собственного тестостерона и гонадотропных гормонов. Ингибиторы ароматазы могут применяться для блокирования активности ароматазы и роста лейомиомы [73].

Летрозол, ингибитор ароматазы, ингибирует превращение андрогенов в эстроген. В систематическом обзоре имеется только одно исследование с участием 70 пациенток. Значительно меньше женщин сообщили о приливах в группе летрозола, чем в группе агонистов ГнРГ (0/33 против 26/27, $p < 0,05$). Использование летрозола уменьшало объем миомы на 46%, а использование агониста ГнРГ – на 32% после 12 недель лечения, но результаты не были статистически значимыми. Поэтому в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать использование ингибиторов ароматазы в лечении женщин с фибромиомой [74].

Антагонисты эстрогеновых рецепторов (фульвестрант)

Антагонист рецепторов эстрогена фульвестрант подавляет экспрессию рецепторов эстрогена [75]. Тем не менее, фульвестрант не настолько эффективно уменьшал узлы и объем матки, и не приводил к аменорее, как агонист ГнРГ гозерелин [76].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ)

СМРЭ являются нестероидными препаратами, которые связываются с рецепторами эстрогена и могут действовать как агонисты или антагонисты, чтобы произвести ткань-специфические эффекты. Тамоксифен проявляет свойства агониста в отношении матки, но наиболее изученным СМРЭ для лечения лейомиомы является ралоксифен [77, 78].

Учитывая противоречивые и ограниченные данные насчет использования ралоксифена в виде монотерапии, трудно установить его истинную эффективность в отношении миомы матки, хотя он может быть полезным дополнением к агонистам ГнРГ в стимулировании регресса миомы.

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП)

Миома гиперэкспрессирует рецепторы эстрогена и прогестерона [79], создавая «перекрестные помехи» между РП и РЭ [80]. Было показано, что миомы растут в основном в течение секреторной фазы менструального цикла [81, 82], и экзогенный прогестерон увеличивает митотическую активность и насыщенность клетками в узлах [83].

В рандомизированном исследовании аналога ГнРГ с терапией под прикрытием прогестина по сравнению с терапией под прикрытием прогестина и эстрогена обнаружено, что в большинстве случаев добавление одного прогестина (но не прогестин + эстроген) нивелирует эффект аналога ГнРГ по уменьшению объема миомы [84]. Следовательно, прогестерон способствовал росту миомы.

СМРП могут оказывать агонистическое, антагонистическое, частичное или смешанное действие на прогестерон в тканях-мишенях [85].

В то время как мифепристон обладает почти «чистыми» антагонистическими свойствами, другие СМРП, такие как улипристала ацетат (УПА), демонстрируют смешанные свойства агониста и антагониста. Ниже мы представляем данные о препаратах этой группы СМРП, изучавшихся в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Мифепристон

Мифепристон (RU-486) является СМРП, обладающим почти «чистыми» антагонистическими эффектами, и может непосредственно ингибировать прогестерон в миометрии и лейомиоме. Хотя точный механизм уменьшения размера миомы неясен, проведенный в 2013 г. мета-анализ 11 рандомизированных исследований с участием 780 женщин в пременопаузе с симптомной лейомиомой свидетельствует, что мифепристон снижает объем лейомиомы и облегчает ассоциированные с ней симптомы. Его рекомендуют в дозе 2,5 мг/день в течение от 3 до 6 месяцев в качестве оптимального лечения.

Доказательств того, что мифепристон приводит к атипичной гиперплазии эндометрия, на данный момент собрано недостаточно [86].

Улипристала ацетат

УПА является СМРП, также демонстрирующим антипролиферативное действие на клетки лейомиомы и эндометрия [87]. Одно из РКИ, где исследовали эффективность УПА в сравнении с плацебо до хирургического лечения симптоматической миомы, показало снижение объема миомы на 21,2% и 12,3% при использовании дозы 5 и 10 мг УПА соответственно, в то время как в группе плацебо наблюдался средний рост объема миомы на 3% ($p < 0,01$) [88]. Пациентки также отметили значительное уменьшение симптомов маточного кровотечения.

В параллельном РКИ УПА был не менее эффективным, чем лейпролида ацетат в контроле тяжелых менструальных кровотечений: 90% для группы 5 мг и 98% для группы 10 мг по сравнению с 89% в группе лейпролида ацетата. Медиана времени до аменореи составляла 7 дней, 5 дней и 21 день для 5 мг, 10 мг и лейпролида ацетата соответственно ($p < 0,001$ для 10 мг по сравнению с плацебо).

Тем не менее, в отношении объема матки снижение на 53% в группе лейпролида ацетата было большим, чем уменьшение на 36% в группе 5 мг и 42% в группе 10 мг. Никаких различий в уровне гемоглобина в конце периода лечения не наблюдалось. Вазомоторные симптомы: 11% – в группе 5 мг, 10% – в группе 10 мг против 40% в группе лейпролида ацетата ($p < 0,001$) [89].

При использовании препаратов класса СМРП были отмечены МРП-ассоциированные изменения эндометрия, которые были доброкачественными и полностью обратимыми [89]. Эти изменения могли быть интерпертированы патоморфологом в качестве гиперплазии эндометрия, если специалист не был уведомлен, что пациентка применяла УПА. Важно, чтобы при изучении образцов патоморфологии владели полной информацией о применении пациенткой УПА.

В одном из недавних исследований изучались эффективность и безопасность УПА для долгосрочного лечения симптоматических миом матки с помощью повторных прерывистых 3-месячных курсов УПА (10 мг ежедневно) с последующим рандомизированным двойным слепым 10-дневным курсом норэтиндронацетата 10 мг ежедневно или плацебо. Исследование показало, что норэтиндронацетат не влияет на объем миомы или гистологию эндометрия, и повторные 3-месячные курсы УПА позволили эффективно и безопасно

контролировать кровотечение и сократить размеры узлов у пациенток с симптоматической миомой [90].

Уменьшение объема миомы у большинства пациенток, получающих УПА, продолжается в течение 6 месяцев после окончания лечения [88].

Выводы

5. Эффективные методы лечения для женщин с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с миомой матки, включают: ЛНГ-ВМС (УД I), аналоги ГнРГ (УД I), СМРП (УД I), оральные контрацептивы (УД II-2), прогестины (УД II-2) и даназол (УД II-2).

6. Эффективные методы лечения для женщин с «объемными» симптомами, связанными с миомой, включают СМРП и аналоги ГнРГ (УД I).

Рекомендация

2. Лечение женщин с лейомиомой должно быть индивидуализировано на основе симптомов, размеров и локализации узлов, возраста, желания пациентки сохранить фертильность или матку, возможностей терапии и опыта врача. (УД III-B)

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Гистерэктомия

Для женщин, больше не желающих иметь детей, гистерэктомия является оптимальным решением в случаях симптомных лейомиом. Единственным показанием для гистерэктомии у женщин с бессимптомной миомой матки является рост узлов после менопаузы без заместительной гормональной терапии, что вызвано риском развития лейомиосаркомы, хотя такие случаи очень редки [91, 92]. Женщин с бессимптомной миомой необходимо убедить, что нет никаких доказательств, обосновывающих страх по поводу озлокачествления миомы, и что гистерэктомия им не показана.

В качестве профилактики увеличения оперативной активности, связанной с будущим ростом миомы, гистерэктомия не является обязательной [93].

Тип гистерэктомии

Выбор типа гистерэктомии, выполняемой абдоминальным, лапароскопическим или вагинальным путем, основывается на опыте и подготовке хирурга, удобстве и клинических практических рекомендациях [93]. По возможности должен быть использован наименее инвазивный подход.

Преимущества абдоминальной супрацервикальной или тотальной гистерэктомии сомнительны, а рандомизированные исследования не продемонстрировали никаких различий в показателях сексуальной и мочевогоделительной функций у женщин, которым были выполнены 2 вида гистерэктомии. Супрацервикальная гистерэктомия ассоциируется с меньшей кровопотерей и меньшим количеством осложнений во время проведения операции [94–96].

Вывод

7. Гистерэктомия является наиболее эффективным способом лечения симптоматических миом матки. (УД III)

Миомэктомія

Миомэктомія являється альтернативою гістеректомії для жінок, які хочуть зберегти матку незалежно від збереження фертильності. Видалення фібромиоми повинно бути розглянуто, якщо її наявність пов'язано з важкими менструальними кровоточками, болями в області таза і/або симптомами стиснення органів малого таза, а в деяких випадках – з репродуктивними проблемами [19].

Хоча миомэктомія дозволяє зберегти матку, існує великий ризик крововтрати і збільшення часу проведення операції, ніж при гістеректомії. Однак при миомэктомії зменшується ризик травми сечового міхура.

Частота рецидивів становить 15%, і 10% жінок, перенесли миомэктомію, в кінцевому підсумку потребують гістеректомії через 5–10 років [97].

Через 5 років після лапароскопічної миомэктомії кумулятивна ймовірність рецидива (нові або невилучені вузли) у жінок, які внаслідок народили, була 42%. А у тих, хто не народив, вона становила 55% [99].

Планування операції

В залежності від кількості, розмірів і розташування міоматозних вузлів миомэктомія може бути виконана лапаротомічним, лапароскопічним, міні-лапаротомічним, гістероскопічним шляхом або комбінованим методом [100].

Висновок

8. Миомэктомія являється варіантом лікування для жінок, які хочуть зберегти матку або фертильність, але проведення миомэктомії пов'язано з ризиком наступної операційної втручання. (УД II-2)

Гістероскопічна миомэктомія

Практичне керівництво по діагностиці і лікуванню субмукозних лейомиом Американської асоціації гінекологів-лапароскопістів (American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL) було опубліковано в 2012 р. [101].

Гістероскопічна миомэктомія продемонструвала ефективність в лікуванні АМК в 5 серіях з участю 1422 жінок. Частота неефективності становить 14,5–30% в період від 3 до 4 років наступного спостереження [102].

Цей метод слід розглядати як консервативне хірургічне лікування першої лінії для контролю симптомів внутрішніх міом. В цілому субмукозні міоми (типи 0, I і II) від 4 до 5 см в діаметрі можуть бути видалені гістероскопічно досвідченими хірургами. Міоми типу II, швидше за все, потребують двохступеневої процедури з ризиком підвищеної абсорбції рідини і перфорації матки [103, 104].

Миомэктомія + абляція ендометрія

Якщо основним симптомом є важке менструальне кровоточення і збереження фертильності не вимагається, слід розглянути супутнє абляцію ендометрія

во время трансцервікальної резекції міоми. Когортне дослідження відзначило більш високий показник успішного лікування кровоточок при поєднанні абляції з миомэктомією.

Жінки з нормальною маткою без залишкових вузлів в результаті миомэктомії мають низький ризик подальших втручань. Прогнозники підвищеного ризику для додаткових втручань включають: наявність декількох вузлів, великих інтрамуральних або субсерозних міом, аденоміоза, молодий вік на момент операції [106–108].

При зондуванні, розширенні або використанні резектоскопа може статися перфорація матки. Предопераційне застосування ламинарії або мізопростолу зменшує силу, необхідну для подолання цервікального бар'єра, і зменшує ризик перфорації [109, 110].

Лапароскопічна миомэктомія

Переваги лапароскопічного методу порівняно з лапаротомією миомэктомією добре відомі: менша крововтрата і післяопераційний біль, менше ускладнень в цілому, більш швидке реабілітація і кращий косметичний ефект [115–118]. Розміри або кількість міоматозних вузлів, які можуть бути видалені шляхом лапароскопії, обмежені тільки досвідом хірурга і технікою [119].

Перспективне дослідження показало, що короткотривалі наслідки лапароскопічної миомэктомії аналогічні таким при лапароскопічній гістеректомії [121].

В довготривалій перспективі стійкість рубців на матці і ризик їх розриву після лапароскопічної миомэктомії повністю не вивчені. Розрив матки в час наступної вагітності відбувається рідко, і його ймовірність не повинна перешкодити проведенню вагінальних пологів [122–124].

Деякі непрямі докази говорять про те, що 6-місячна пауза між миомэктомією і наступною вагітністю забезпечує оптимальне відновлення тканин в міометрії [127].

Мета-аналіз 6-ти РКІ з 1996 по 2007 рік показав, що ризик розвитку важких ускладнень, частоти наступлення вагітності і її результатів, а також рецидива міоматоза для лапароскопічної і лапаротомічної миомэктомії порівнянимо [115].

В двох РКІ, присвячених порівнянню лапароскопічної і лапаротомічної миомэктомії, повідомляється про частоту наступлення вагітності в 54% і 57% випадків відповідно [128, 129].

Міні-лапаротомія

Міні-лапаротомія використовується як альтернатива лапароскопії, має перевагу легкого накладання швів на міометрії, забезпечуючи менш інвазивний підхід, ніж звичайна лапаротомія. Рандомізоване дослідження порівнянню міні-лапаротомічної миомэктомії з лапароскопічною показало менше зменшення рівня гемоглобіну, зменшення

риска послеоперационной непроходимости кишечника и боли, более короткий срок госпитализации в группе лапароскопии [117].

Мини-лапаротомия также может быть использована как вспомогательная процедура при лапароскопии.

В проспективном исследовании с участием 116 пациенток сообщается о меньшем количестве травм матки при проведении лапароскопии с помощью мини-лапаротомии, но при этом объем кровопотери был больше. Показатели количества осложнений и послеоперационной реабилитации в группах были сопоставимы [130].

Роботизированная лапароскопия

Популярность роботизации при проведении гинекологических операций в последние годы возрастает [131]. Но использование роботов при миомэктомии в одном из исследований было связано с большей кровопотерей, чем при стандартной лапароскопической миомэктомии [132]. Этот факт, а также увеличение времени операции [133], побудили AAGL утверждать, что в настоящее время роботизированная хирургия не предлагает значительных преимуществ при проведении гинекологических оперативных вмешательств и является более дорогостоящей, чем обычная лапароскопическая хирургия [134].

Взятие морцелляционного образца тканей

При лапароскопической гистерэктомии и миомэктомии часто требуется взятие морцелляционного образца тканей. При этом могут возникнуть сосудистые или висцеральные травмы из-за использования механических вращающихся лезвий [135]. Морцелляция также может привести к диссеминации лейоматозной ткани (лейомиоматоз) и клеток лейомиосаркомы [136–144].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что одна из 400 женщин, перенесших операцию по поводу миомы, подвержена риску развития лейомиосаркомы.

В свете опасений по поводу морцелляции недиагностированной лейомиосаркомы матки Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США в апреле 2014 г. опубликовало предупреждение о лапароскопической морцелляции. Это побудило органы здравоохранения Канады в мае 2014 г. внести следующие рекомендации для специалистов, лечащих женщин с миомой матки [146]:

- Учитывать вероятность недиагностированной саркомы матки при планировании техники проведения гистерэктомии или миомэктомии.
- Рассмотреть альтернативные варианты оперативного лечения для женщин с симптоматическими миомами матки, которые не требуют электрической морцелляции. Также можно рекомендовать закрытую морцелляцию в контейнере как способ уменьшить риск случайной диссеминации ткани матки.
- Информировать пациенток о том, что лапароскопическая морцелляция матки во время миомэктомии может способствовать распространению случайно диагностированной саркомы и ухудшить прогноз.

Рекомендации

3. Женщинам, не собирающимся сохранять фертильность и/или матку и проконсультированным по вопросам альтернатив и рисков, в качестве окончательного лечения симптоматической миомы как наименее инвазивный подход может быть предложена гистерэктомия, с которой связан высокий уровень удовлетворенности. (УД II-2A)
4. Гистероскопическую миомэктомию следует рассматривать как метод первой линии при консервативном хирургическом лечении для ведения симптоматических внутриполостных миом. (УД II-3A)
5. Хирургическое планирование миомэктомии должно быть основано на данных локализации, размера и количества фиброзных узлов с помощью методов визуализации. (УД III-A)
6. При морцелляции необходимо удалить образец, пациентка должна быть проинформирована о возможных рисках и осложнениях, включая то, что в редких случаях миоматозный узел (узлы) может содержать малигнизированные элементы, и что лапароскопическая морцелляция может способствовать диссеминации рака, потенциально ухудшая прогноз. (УД III-B)

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Соответствующая оценка и подготовка пациентки к хирургическому вмешательству, в том числе коррекция анемии и уменьшение объема миомы матки, имеют первостепенное значение, так как предоперационная анемия и размеры миомы могут оказывать значительное влияние на исход операции. Крупное исследование показало, что предоперационная анемия даже легкой степени ассоциируется с повышенным риском 30-дневной заболеваемости и смертности у пациентов, подвергающихся серьезным некардиологическим операциям [151].

Агонисты ГнРГ

Кокрановский обзор показал значительные преимущества агонистов ГнРГ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения в предоперационном повышении гемоглобина и гематокрита, а также в сокращении объема миомы матки [152]. В сравнении с отсутствием лечения до гистерэктомии агонисты ГнРГ уменьшают интраоперационное кровотечение и оперативное время, повышают уровень гемоглобина и значения гематокрита в послеоперационном периоде, снижают количество послеоперационных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре. Кроме того, они увеличивают долю гистерэктомий, выполняемых вагинально, а не абдоминально, и уменьшают долю вертикальных разрезов по сравнению с отсутствием лечения [152].

В систематическом обзоре и мета-анализе 2011 г. показано, что при использовании агонистов ГнРГ до миомэктомии сокращается интраоперационное кровотечение и доля вертикальных разрезов, а послеоперационный гемоглобин незначительно увеличивается. Тем не менее, у пациенток, получавших агонисты ГнРГ, часто происходит рецидив

миомы через 6 месяцев после миомэктомии по сравнению с отсутствием лечения [153]. Другой систематический обзор применения ГнРГ в том же году не показал снижения оперативного времени, но продемонстрировал уменьшение интраоперационной кровопотери [154, 155].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения агонистов ГнРГ до гистероскопической миомэктомии не обнаружило никаких различий в количестве полных резекций миомы, оперативном времени или объеме абсорбированной жидкости [156].

Улипристала ацетат

В 2-х РКИ, как отмечалось ранее, показана эффективность 3-месячного курса лечения в коррекции анемии и снижении размеров миомы матки [89, 90]. Данные о хирургических параметрах в этих исследованиях не представлены.

Интраоперационные вспомогательные средства

Множество интраоперационных вспомогательных средств используются в целях снижения кровопотери и улучшения результатов хирургического лечения лейомиомы.

Мизопростол

Мизопростол уменьшает маточный кровоток, повышает сократимость миометрия и способен уменьшать кровопотерю во время операций на матке [156]. Данные о его использовании при гистерэктомии ограничены и противоречивы. В одном рандомизированном исследовании не наблюдалось никакого эффекта при использовании только мизопростола при абдоминальной гистерэктомии, но мизопростол 400 мкг ректально в сочетании с внутривенным введением окситоцина (10 Ед/час) у женщин, подвергшихся лапароскопии в сочетании с вагинальной гистерэктомией, значительно улучшил результаты оперативного вмешательства по сравнению с плацебо [156].

Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования показали, что одна доза мизопростола 400 мкг вагинально за 1 час [157] или ректально за 30 минут [158] до абдоминальной миомэктомии способствует статистически значимому снижению оперативного времени [157], оперативной потери крови, послеоперационного падения гемоглобина и потребности в послеоперационном переливании крови [157, 158].

Окситоцин

В то время как последние данные свидетельствуют о наличии рецепторов окситоцина в миоме матки [160], доказательства его использования в качестве интраоперационного вспомогательного средства несколько противоречивы. Одно исследование женщин, перенесших вагинальную гистерэктомию с лапароскопической поддержкой, показало уменьшение кровопотери и объема трансфузии при интраоперационном введении 20 МЕ окситоцина в 1000 мл физиологического раствора со скоростью 40 мЕд/мин по сравнению с плацебо [161]. Что касается миомэктомии, то систематический обзор двух рандомизированных исследований, сравнивавших окситоцин интраоперационно с плацебо, не обнаружил его преимуществ в отношении операционных кровотечений [162].

Вазопрессин

Вазопрессин может вызвать спазм матки и сокращение сосудов мышц, и, следовательно, имеет потенциал в предотвращении кровотечения во время операции на матке. Поскольку имеется несколько сообщений о кардиоваскулярном коллапсе после внутримиеометриальной инъекции вазопрессина, следует вводить его осторожно [163].

В систематическом обзоре мер по снижению кровопотери во время миомэктомии [162] два исследования, сравнивающие вазопрессин с плацебо, показали объединенное среднее различие в кровопотере в 298,7 мл [165, 166]. В одном из этих исследований вазопрессин (20 Ед в 20 мл физиологического раствора вводили до разреза матки) показал эффект, сравнимый с механической окклюзией сосудов (сливной жгут Пенроуза и сосудистые зажимы на тазовые связки) по потере крови, послеоперационным осложнениям, а также потребности в переливании крови [166]. В другом из указанных исследований сообщается о меньшей потере крови в группе вазопрессина (20 Ед в 20 мл), чем в группе плацебо (512,7 ± 400 мл, $p = 0,036$) [166].

Недавно было завершено исследование по сравнению интраоперационных кровотечений во время лапароскопической миомэктомии с использованием разведенного (6 единиц в 20 мл) вазопрессина с перевязкой петли узлом Редера на миоме и использованием вазопрессина и плацебо. Потеря крови в группе плацебо (среднее ± стандартное отклонение, 363,7 ± 147,8 мл) и вазопрессина (224,4 ± 131,2 мл) была значительно снижена добавлением петли лигатуры на миоме (58,7 ± 27,5 мл) [167].

Бупивакаин и адреналин

В одном исследовании лапароскопической миомэктомии применение бупивакаина (50 мл 0,25%) и адреналина (0,5 мл 1 мг/мл) было значительно более эффективным по сравнению с плацебо в снижении интраоперационного кровотечения, общего времени операции, времени энуклеации миомы и субъективных хирургических трудностей при измерении на визуальной аналоговой шкале от 1 до 10. Требования к анальгезии также были снижены в группе бупивакаина ($p < 0,05$ для всех сравнений) [168].

Антифибринолитики

Транексамовая кислота используется для уменьшения кровопотери и потребности в переливании крови при хирургических процедурах [169]. Однако ее действие при абдоминальной миомэктомии (внутривенно 10 мг/кг веса тела пациента, максимум 1 г за 15 минут до разреза кожи) по сравнению с плацебо изучено только в одном исследовании. Показано среднее снижение кровопотери на 243 мл, что не достигает установленного авторами уровня клинической значимости (250 мл) [170].

Желатин-тромбиновая матрица

Желатин-тромбиновая матрица хорошо прилипает к влажной ткани. При ее нанесении на ткани возможен быстрый гемостаз, что может быть полезно в гинекологической хирургии [162].

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

В одном рандомизированном исследовании применение такой матрицы в месте маточных кровотечений способствовало меньшей интра- и послеоперационной кровопотере при проведении абдоминальной миомэктомии [162].

Интраоперационная окклюзия маточной артерии (ОМА)

Преимущества данного метода выглядят спорными. В одном исследовании, где сравнивали лапароскопическую миомэктомию с ОМА или без нее, кровопотеря существенно не различалась, а время операции при использовании ОМА было немного большим [171]. В другом исследовании среднее оперативное время в группе ОМА было значительно большим (107 против 93 минут; $p = 0,03$), но интраоперационная кровопотеря – меньшей (84 против 137 мл; $p < 0,001$), без переливания крови [172].

Перицервикальный жгут

В двух исследованиях окклюзия маточной артерии с окклюзией артерий яичников или без нее значительно снижала кровопотерю при миомэктомии и необходимость в переливании крови [173, 174].

Антиадгезивные барьеры

Было предложено применение антиадгезивных барьеров после завершения миомэктомии, и имеются данные, что вследствие этого число спаек уменьшилось [175–177]. Однако данные средства не продемонстрировали улучшения фертильности и исходов беременности.

Рекомендации

7. Анемия должна быть откорректирована до начала плановой операции (II-2A). СМРП и аналоги ГнРГ эффективны в коррекции анемии и должны быть рассмотрены до операции у таких больных. (I-A)

8. Должно быть рассмотрено использование вазопрессина, бупивакаина и адреналина, мизопростола, перицервикального жгута или желатин-тромбиновой матрицы для уменьшения кровопотери при миомэктомии. (I-A)

ДРУГИЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Эмболизация маточных артерий (ЭМА)

ЭМА стала одним из наиболее распространенных альтернативных методов консервативного лечения, предлагаемых женщинам с симптоматической миомой матки. Процедура минимально инвазивна, выполняется без полной анестезии, но связана со значительным дискомфортом непосредственно после вмешательства, хотя реабилитация происходит быстро. Объемные узлы (более 20 недель) могут не давать клинически значимого ответа. В случае одиночных субмукозных или субсерозных узлов операция предпочтительнее, чем ЭМА.

Хотя после ЭМА были зарегистрированы успешные беременности, 179 РКИ по сравнению ЭМА с миомэктомией показали, что после ЭМА частота наступления беременности была ниже, а выкидышей было больше [180]. Таким образом, ЭМА лучше проводить женщинам, которые не планируют беременность в будущем.

Обзор и мета-анализ 2013 г. сообщили об осложнениях и необходимости повторной ЭМА в случае симптоматической миомы матки. Общими осложнениями были вагинальные выделения и лихорадка (4%), билатеральная недостаточность (4%) и постэмболизационный синдром (2,9%). Исследование показало, что в целом ЭМА имеет значительно более низкую частоту серьезных осложнений, но это происходит за счет повышенного риска будущего повторного вмешательства [181].

Рекомендация

9. ЭМА или хирургические методы могут быть предложены отдельным женщинам с симптоматическими миомами матки, желающим сохранить матку. Женщин, выбравших ЭМА для лечения миомы, следует проконсультировать относительно возможных рисков, в том числе влияния на фертильность и исходы беременности. (УД II-3A)

Системы доставки сфокусированной энергии

В последнее десятилетие были протестированы несколько целевых систем доставки сфокусированной энергии, в том числе на основе радиочастотной электроэнергии, переохлажденных криозондов и, совсем недавно, магниторезонансный направленный ультразвук (МРН-УЗ) или управляемая высокочастотным ультразвуком чрескожная абляция сфокусированным ультразвуком [182–185].

Основным недостатком всех систем и методов, используемых для обескровливания или абляции миоматозных узлов, является то, что они фокусируются на центре миомы, а, как было показано, узлы растут преимущественно по периферии [186].

Эти технологии относительно новы, и хотя многие из них являются перспективными, не хватает долгосрочных данных, чтобы уверенно оценить все их риски и преимущества.

Выводы

9. Из консервативных интервенционных методов лечения в настоящее время ЭМА имеет много преимуществ, и было показано, что она эффективна у правильно отобранных пациенток. (УД II-3)

10. Новые методы доставки сфокусированной энергии являются перспективными, но долгосрочных данных пока не хватает. (УД III)

ОСОБЫЕ СЛУЧАИ

Острые маточные кровотечения (ОМК)

Обильное ОМК требует срочного вмешательства [190]. Вне зависимости от связи ОМК с лейомиомой подход к диагностике и лечению должен быть одинаковым [45].

Хотя доказательств и недостаточно, после реанимации необходимо исследовать и другие причины кровотечения, кроме миомы матки [17, 191, 192].

В контексте миомы матки было изучено только несколько вариантов контроля ОМК.

Как показали исследования, транексамовая кислота 1 г внутривенно в течение 10 минут или перорально 3 раза в день в течение 5–7 дней была относительно эффективной при лечении менструального кровотечения у пациенток с миомой [193–195]. Нет доказательств того, что транексамовая кислота увеличивает частоту тромбозов, даже при использовании у женщин с высоким риском. Риск тромбозов составляет менее 1% [196, 197].

Из всех гормонодержущих средств при миоме УПА имеет самое быстрое задокументированное начало действия и контроль кровотечения (80% женщин, достигших по графической шкале оценки кровопотери показателя < 75 в течение 7 дней). Однако в опубликованных исследованиях к лечению приступили в начале регулярных менструаций, и результаты не могут быть применены к межменструальным кровотечениям или острой геморрагии [198].

Использование внутриматочного катетера-баллона Фоля было описано как метод замедления кровотечения. Баллон остается под давлением в течение 1–48 часов в зависимости от ряда факторов, в том числе предполагаемой причины кровотечения [199, 200].

Иногда происходит пролапс миоматозных узлов через шейку матки, и их удаление (экстракция), как правило, останавливает кровотечение.

Субмукозные миомы могут провоцировать кровотечения, а иногда «рождаться» через шейку матки после начала лечения агонистами ГнРГ или эмболизации [201].

Имеются сообщения о случаях ургентной ЭМА для контроля ОМК [202, 203].

При отсутствии ответа на консервативные методы терапии возможно выполнение ЭМА. При интенсивном кровотечении и отсутствии ответа на принимаемые меры должна быть выполнена ургентная гистерэктомия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baird, D.D., Dunson, D.B., Hill, M.C., Cousins, D., Schectman, J.M. "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence." *Am J Obstet Gynecol*, 188(2003): 100–107.

9. Boyd, L.R., Novesky, A.P., Curtin, J.P. "Effect of surgical volume on route of hysterectomy and short-term morbidity." *Obstet Gynecol*, 116(2010): 909–915.

10. Clark-Pearson, D.L., Geller, E.L. "Complications of hysterectomy." *Obstet Gynecol*, 121(2013): 654–673.

11. Bulun, S.E. "Uterine fibroids." *N Engl J Med*, 369(2013): 1344–1355.

12. Munro, M.G., Critchley, H.O., Broder, M.S., Fraser, I.S. "The FIGO Classification System ("PALM-COEIN") for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation." *Int J Gynaecol Obstet*, 113(2011): 3–13.

13. Flake, G.P., Andersen, J., Dixon, D. "Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review." *Environ Health Perspect*, 111(2003): 1037–1054.

15. Lumsden, M.A., Wallace, E.M. "Clinical presentation of uterine fibroids." *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 12(1998): 177–195.

18. Schwartz, L.B., Diamond, M.P., Schwartz, P.E. "Leiomyosarcoma: clinical presentation." *Am J Obstet Gynecol*, 168(1 Pt 1) (1993): 180–183.

20. Laughlin, S.K., Baird, D.D., Savitz, D.A., Herring, A.H., Hartmann, K.E. "Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study." *Obstet Gynecol*, 113(2009): 630–635.

22. Neiger, R., Sonek, J.D., Croom, C.S., Ventolini, G. "Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas." *J Reprod Med*, 51(2006): 671–674.

23. Hammoud, A.O., Asaad, R., Berman, J., Treadwell, M.C., et al. "Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow?" *J Minim Invasive Gynecol*, 13(2006): 386–390.

24. Laughlin, S.K., Herring, A.H., Savitz, D.A., Olshan, A.F., et al. "Pregnancy-related fibroid reduction." *Fertil Steril*, 94(2010): 2421–2423.

25. De Vivo, A., Mancuso, A., Giacobbe, A., Savasta, L.M., et al. "Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study." *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37(2011): 361–365.

26. Exacoustos, C., Rosati, P. "Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy." *Obstet Gynecol*, 82(1993): 97–101.

27. Sheiner, E., Bashiri, A., Levy, A., Hershkovitz, R., Katz, M., Mazor, M. "Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas." *J Reprod Med*, 49(2004): 182–186.

28. Qidwai, G.I., Caughey, A.B., Jacoby, A.F. "Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata." *Obstet Gynecol*, 107 (2 Pt 1) (2006): 376–382.

29. Vergani, P., Locatelli, A., Ghidini, A., Andreani, M., Sala, F., Pezzullo, J.C. "Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery." *Obstet Gynecol*, 109 (2 Pt 1) (2007): 410–414.

30. Chen, Y.H., Lin, H.C., Chen, S.F., et al. "Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study." *Hum Reprod*, 24(2009): 3049–3056.

31. Klatsky, P.C., Tran, N.D., Caughey, A.B., Fujimoto, Y.Y. "Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery." *Am J Obstet Gynecol*, 198(2008): 357–366.

32. Stout, M.J., Odibo, A.O., Graseck, A.S., Macones, G.A., Crane, J.P., Cahill, A.G. "Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes." *Obstet Gynecol*, 116(2010): 1056–1063.

33. Lolis, D.E., Kalantaridou, S.N., Makrydimas, G., et al. "Successful myomectomy during pregnancy." *Hum Reprod*, 18(2003): 1699–1702.

34. Mu, Y.L., Wang, S., Hao, J., Shi, M., Yelian, F.D., Wang, X.T. "Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section." *Postgrad Med J*, 87(2011): 601–614.

35. Gbadebo, A.A., Charles, A.A., Austin, O. "Myomectomy at caesarean section: descriptive study of clinical outcome in a tropical setting." *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(2009): 7–9.

36. Park, B.J., Kim, Y.W. "Safety of cesarean myomectomy." *J Obstet Gynaecol Res*, 35(2009): 906–911.

37. Parker, W.H., Fu, Y.S., Berek, J.S. "Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma." *Obstet Gynecol*, 83(1994): 414–418.

38. Leibsohn, S., d'Ablaing, G., Mishell, D.R. Jr, Schlaerth, J.B. "Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas." *Am J Obstet Gynecol*, 162(1990): 968–976.

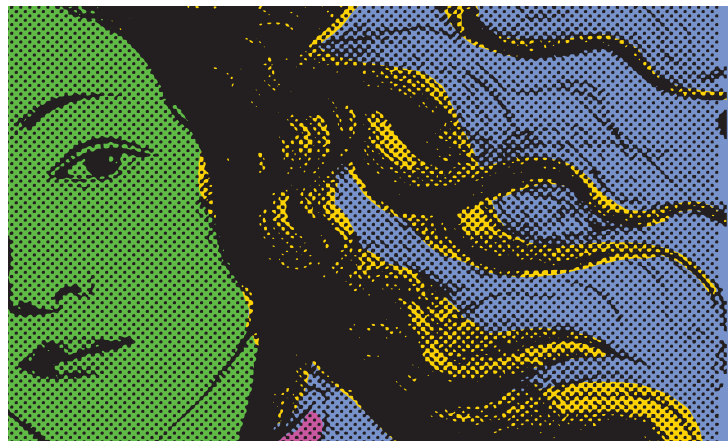
Рекомендация

10. У женщин, которые обращаются с ОМК, ассоциированными с миомой матки, можно использовать консервативное лечение эстрогенами, СМРП, антифибринолитиками, катетер-баллоном Фоля, тампонаду и/или оперативное гистероскопическое вмешательство, но в некоторых случаях может оказаться необходимой гистерэктомия. В центрах, где имеется такая возможность, может быть рассмотрено проведение ЭМА. (УД III-B)

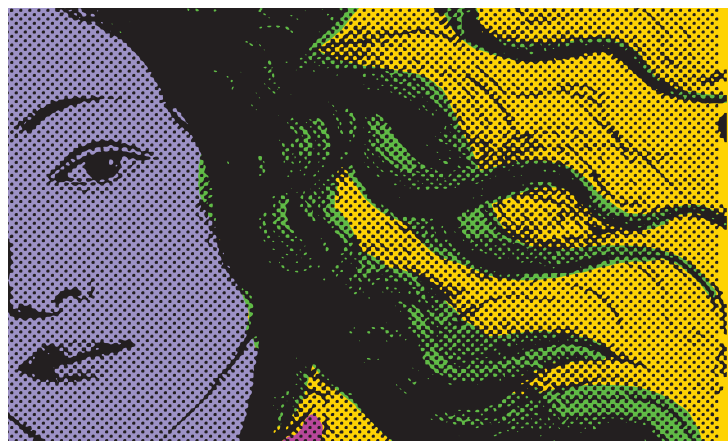
С оригинальной версией руководства можно ознакомиться по ссылке: <http://sogc.org/wp-content/uploads/2015/02/gui318CPG1502ErevB1.pdf>

P.S.: 4 июля 2015 г. SOGC опубликовало обновление к данному Руководству. В обновленной версии рекомендован СМРП улипристала ацетата (УД I-A) для долгосрочной терапии прерывистыми курсами АМК, связанных с миомой матки, «объемными» симптомами и для коррекции анемии. Эксперты SOGC утверждают следующее: исследования показывают, что «улипристала ацетат ... эффективно и безопасно контролирует кровотечение и уменьшает размер миомы у больных с симптомными миомами... Среди всех гормональных вариантов терапии, доступных для женщин с миомой матки, улипристала ацетат обладает самым быстрым задокументированным началом действия в контроле над кровотечением».

39. Knight, J., Falcone, T.
"Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma." *J Minim Invas Gynecol*, 21(2014):319–320.
40. Vilos, G.A., Harding, P.G., Sugimoto, A.K., Ettler, H.C., Bernier M.J.
"Hysteroscopic endomyometrial resection of three uterine sarcomas." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 8(2001): 545–551.
42. Ip, P.P., Tse, K.Y., Tam, K.F.
"Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy." *Adv Anat Pathol*, 17(2010): 91–112.
43. Vilos, G.A., Marks, J., Ettler, H.C., Vilos, A.G., et al.
"Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential; diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of literature." *J Minim Invas Gynecol*, 19(2012): 288–295.
44. Cantuaria, G.H., Anglioli, R., Frost, L., Duncan, R., Penalver, M.A.
"Comparison of bimanual examination with ultrasound before hysterectomy for uterine leiomyoma." *Obstet Gynecol*, 92(1998): 109–112.
45. Farquhar, C., Ekeroma, A., Furness, S., Arroll, B.
"A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82(2003): 493–504.
46. Makris, N., Kalmantis, K., Startados, N., Papadimitriou, A., et al.
"Three dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities." *Int J Gynecol Obstet*, 95(2007): 6–9.
47. Vercellini, P., Crosignani, P.G., Mangioni, C., Imperato, E., et al.
"Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomized controlled trial." *Br J Obstet Gynaecol*, 105(1998): 1148–1154.
48. Bradley, L.D., Falcone, T., Magen, A.B.
"Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding." *Obstet Gynecol Clin North Am*, 27(2000): 245–276.
49. Adusumilli, S., Hussain, H.K., Caoili, E.M., Weadock, W.J., et al.
"MRI of sonographically indeterminate adnexal masses." *AJR Am J Roentgenol*, 187(2006): 732–740.
50. Dueholm, M., Lundorf, E., Hansen, E.S., Ledertoug, S., Olesen, F.
"Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas." *Am J Obstet Gynecol*, 186(2002): 409–415.
51. Omary, R.A., Vasireddy, S., Chrisman, H.B., Ryu, R.K., et al.
"The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids." *J Vasc Interv Radiol*, 13(2002): 1149–1153.
52. Stamatopoulos, C.P., Mikos, T., Grimbizis, G.F., Dimitriadis, A.S., et al.
"Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus." *J Minim Invas Gynecol*, 19(2012): 620–626.
53. Myers, E.R., Barber, M.D., Gustilo-Ashby, T., Couchman, G., et al.
"Management of uterine leiomyomata: what do we really know?" *Obstet Gynecol*, 100(2002): 8–17.
54. Peddada, S.D., Laughlin, S.K., Miner, K., Guyon, J.P., et al.
"Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women." *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(2008): 19887–19892.
55. DeWaay, D.J., Syrop, C.H., Nygaard, I.E., Davis, W.A., et al.
"Natural history of uterine polyps and leiomyomata." *Obstet Gynecol*, 100(2002): 3–7.
56. Ang, W.C., Farrell, E., Vollenhoven, B.
"Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a systematic review." *Climacteric*, 4(2001): 284–292.
57. Yang, C.H., Lee, J.N., Hsu, S.C., Kuo, C.H., Tsai, E.M.
"Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women – a 3-year study." *Matuntas*, 43(2002): 35–39.
58. Al-Hendy, A., Salama, S.
"Gene therapy and uterine leiomyoma: a review." *Hum Reprod Update*, 12(2006): 385–400.
59. Sayed, G.H., Zakherah, M.S., El-Nashar, S.A., Shaaban, M.M.
"A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia." *Int J Gynaecol Obstet*, 112(2011): 126–130.
60. Maruo, T., Ohara, N., Yoshida, S., Nakabayashi, K., et al.
"Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system." *Contraception*, 82(2010): 435–441.
61. Englund, K., Blanck, A., Gustavsson, I., et al.
"Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment." *J Clin Endocrinol Metab*, 11(83) (1998): 4092–4096.
62. Magalhaes, J., Aldrighi, J.M., de Lima, G.R.
"Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas." *Contraception*, 75(2007): 193–198.
63. Versypok, E., Marpeau, L., Lucas, C.
"Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 89(2000): 7–13.
64. Sangkomkarnhang, U.S., Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., Mol, B.W.
"Progestins or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2013): CD008994.
65. Carr, B.R., Marshburn, P.B., Weatherall, P.T., et al.
"An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial." *J Clin Endocrinol Metab*, 76(1993): 1217–1223.
66. Friedman, A.J., Daly, M., Juneau-Norcross, M., Rein, M.S., et al.
"A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin 'addback' regimens for women with leiomyomata uteri." *J Clin Endocrinol Metab*, 76(1993): 1439–1445.
67. Friedman, A.J., Hoffman, D.I., Comite, F., et al.
"Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group." *Obstet Gynecol*, 77(1991):720–725.
68. Reissmann, T., Diedrich K, Comaru-Schally, A.M., Schally, A.V.
"Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders." *Human Reprod*, 9(1994): 767–769.
69. Britten, J.L., Malik, M., Levy, G., Mendoza, M., Catherino, W.H.
"Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production." *Fertil Steril*, 98(2012): 1299–1307.
70. Panidis, D., Vavilis, D., Rousso, D., et al.
"Danazol influences gonadotropin secretion acting at the hypothalamic level." *Int J Gynaecol Obstet*, 45(1994): 241–246.
71. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology.
"ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas." *Int J Gynaecol Obstet*, 73(2001): 285–294.
72. Ke, L.Q., Yang, K., Li, J., Li, C.M.
"Danazol for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev*, 3(2009): CD007692.
73. Sumitani, H., Shozu, M., Segawa, T., Murakami, K., Yang, H.J., Shimada, K., et al.
"In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism." *Endocrinology*, 141(2000): 3852–3861.
74. Song, H., Lu, D., Navaratnam, K., Shi, G.
"Aromatase inhibitors for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev*, 10(2013): CD009505.
75. Wakeling, A.E., Dukes, M., Bowler, J.
"A potent specific pure antiestrogen with clinical potential." *Cancer Res*, 51(1991):3867–3873.
76. Donnez, J., Hervais Vivancos, B., Kudela, M., et al.
"A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy." *Fertil Steril*, 79(2003): 1380–1389.
77. Dutertre, M., Smith, C.L.
"Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action." *J Pharmacol Exp Ther*, 295(2000): 431–437.
78. Deng, L., Wu, T., Chen, X.Y., Xie, L., Yang, J.
"Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas." *Cochrane Database Syst Rev*, 10(2012): CD005287.
80. Maruo, T., Ohara, N., Wang, J., Matsuo, H.
"Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis." *Hum Reprod Update*, 10(2004): 207–220.
81. Kawaguchi, K., Fujin, S., Konishi, I., Nanbu, Y., et al.
"Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle." *Am J Obstet Gynecol*, 160(1989): 637–641.
82. Kawaguchi, K., Fujin, S., Konishi, I., Iwai, T., et al.
"Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy." *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 419(1991): 309–315.
83. Seagaloff, A., Weed, J.C., Sternberg, W.H., Parson, W.
"The progesterone therapy of human uterine leiomyomas." *J Clin Endocrinol Metab*, 9(1949): 1273–1291.
84. Friedman, A.J., Daly, M., Juneau-Norcross, M., Gleason, R., et al.
"Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin c-add-back for 2 years." *Hum Reprod*, 9(1994): 1618–1625.
85. Chwalisz, K., Perez, M.C., Demanno, D., Winkel, C., et al.
"Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis." *Endocr Rev*, 26(2005): 423–438.
86. Shen, Q., Hua, Y., Jiang, W., Zhang, W., et al.
"Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis." *Fertil Steril*, 100(2013): 1722–1726.
87. Chabbert-Buffet, N., Pintiaux-Kairis, A., Bouchard, P.; VA2914 Study Group.
"Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial." *J Clin Endocrinol Metab*, 92(2007): 3582–3589.
88. Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P., Puscasiu, L., Zakharenko, N.F., Ivanova, T., et al.
"Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery." *N Engl J Med*, 366(2012): 409–420.
89. Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., Bouchard, P., Lemieszczuk, B., Baro, F., et al.
"Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med*, 366(2012): 421–432.
90. Donnez, J., Vazquez, F., Tomaszewski, J., Noun, K., et al.
"PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril*, 101(6) (2014): 1565–1573.
91. Weber, A.M., Mitchinson, A.R., Gidwani, G.P., Mascha, E., Walters, M.D.
"Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women." *Am J Obstet Gynecol*, 176(1997): 1213–1217.
92. Friedman, A.J., Haas, S.T.
"Should uterine size be an indication for surgical intervention in women with myomas?" *Am J Obstet Gynecol*, 168 (3 Pt 10) (1993): 751–755.
93. Lefebvre, G., Allaire, A., Jeffrey, J., Vilos, G.
"Hysterectomy; Society of Obstetricians Clinical Practice Committee. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 109, January 2002." *J Obstet Gynaecol Can*, 24(2002): 37–48.
94. Thakar, R., Ayers, S., Clarkson, P., Stanton, S., Manyonda, I.
"Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy." *N Engl J Med*, 347(2002): 1318–1325.
95. Learman, L.A., Summitt, R.L. Jr, Varner, R.E., McNeeley, S.G., et al.
"Total or Supracervical Hysterectomy (TOSH) Research Group. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes." *Obstet Gynecol*, 102(2003): 453–462.
96. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL).
"Practice report: practice guidelines for laparoscopic/subtotal supracervical hysterectomy." *J Minim Invas Gynecol*, 21(2014): 9–16.
97. Garcia, C.R.
"Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age: hysterectomy or myomectomy?" *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20(1993):337–338.
100. Cagnacci, A., Pirillo, D., Malmusi, S., Arangino, S., Alessandrini, C., Volpe, A.
"Early outcome of myomectomy by laparotomy, minilaparotomy and laparoscopically assisted minilaparotomy. A randomized prospective study." *Hum Reprod*, 18(2003): 2590–2594.



Нова ера в терапії міоми матки



ЕСМІЯ®

Уліпристалу ацетат
Таблетки

Забезпечує тривалий і стабільний контроль над комплексом симптомів міоми матки¹



- Швидкий контроль над інтенсивною кровотечею²
- Значне і стійке зменшення міоматозних вузлів³
- Покращення якості життя³



RICHTER GEDEON

1. Esmia Summary of product Characteristics. Geneva, Switzerland: Gedeon Richter; December, 2013.

2. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N. Engl. J. Med., 2012; 366(5): 409-20.

3. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B.C. Selective progesterone receptor modulator in reproductive medicine: pharmacology, clinic efficacy and safety. Fertil. Steril., 2011; 96(5): 1175-89.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед призначенням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Турганевська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52,
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

101. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. "AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas." *J Minim Invasive Gynecol*, 19(2012): 152–171.
102. Munro, M.G. "Abnormal uterine bleeding: surgical management – part 3." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 8(2001): 18–47.
103. College National des Gynecologues et Obsteticiens Frangais (CNGOF). "Actualisation de la prise en charge des myomes (Myoma management recommendations)." *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 40(2011): 693–708.
104. Wamsteker, K., Emanuel, M.H., de Kruijff, J.H. "Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension." *Obstet Gynecol*, 82(1993): 736–740.
106. Emanuel, M.H., Wamsteker, K., Hart, A.A., Metz, G., Lammes, F.B. "Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding." *Obstet Gynecol*, 93 (5 Pt 1) (1999): 743–748.
107. Hart, R., Molnar, B.G., Magos, A. "Long-term follow-up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis." *Br J Obstet Gynaecol*, 106(1999): 700–705.
108. Marziani, R., Mossa, B., Ebano, V., Periola, G., et al. "Transcervical myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding." *Clin Exp Obstet Gynecol*, 32(2005): 23–26.
109. Bradley, L.D. "Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk." *Curr Opin Obstet Gynecol*, 14(2002): 409–415.
110. Vilos, G.A. Chapter on hysteroscopic surgery: indications, contraindications and complications. In: Pasic, R., Levine, R.A. *Practical manual of hysteroscopy and endometrial ablation: a clinical cookbook*. Boca Raton, FL: CRC Press (2004): 237–258.
115. Jin, C., Hu, Y., Chen, X.C., Zheng, F.Y., Lin, F., Zhou, K., et al. "Laparoscopic versus open myomectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 145(2009): 14–21.
116. Holzer, A., Jirecek, S.T., Illievich, U.M., Huber, J., Wenzl, R.J. "Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain." *Anesth Analg*, 102(2006): 1480–1484.
117. Alessandri, F., Lijoi, D., Mistrangelo, E., Ferrero, S., Ragni, N. "Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas." *J Minim Invasive Gynecol*, 13(2006): 92–97.
118. Malzoni, M., Tirelli, R., Cosentino, F., Luzzolino, D., et al. "Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results." *Fertil Steril*, 93(2010): 2368–2373.
119. Sinha, R., Hegde, A., Warty, N., Patil, N. "Laparoscopic excision of very large myomas." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 10(2003): 461–468.
121. Lemyre, M., Bujold, E., Lathi, R., Bhagan, L., et al. "Comparison of morbidity associated with laparoscopic myomectomy and hysterectomy for the treatment of uterine leiomyomas." *J Obstet Gynaecol Can*, 34(2012): 57–62.
122. Gyamfi-Bannerman, C., Gilbert, S., Landon, M.B., et al. "Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment." *Obstet Gynecol*, 120(2012): 1332–1337.
123. Kumakiri, J., Takeuchi, H., Itoh, S., Kitade, M., et al. "Prospective evaluation for the feasibility and safety of vaginal birth after laparoscopic myomectomy." *J Minim Invasive Gynecol*, 15(2008): 420–424.
124. Seracchioli, R., Manuzzi, L., Vianello, F., Gualerzi, B., et al. "Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy." *Fertil Steril*, 86(2006): 159–165.
127. Dicle, O., Kucukler, C., Pimar, T., Erata, Y., Posaci, C. "Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections." *Eur Radiol*, 7(1997): 31–34.
128. Seracchioli, R., Rossi, S., Govoni, F., Rossi, E., et al. "Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy." *Hum Reprod*, 15(2000): 2663–2668.
129. Hurst, B.S., Matthew, M.L., Marshburn, P.B. "Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas." *Fertil Steril*, 83(2005): 1–23.
130. Prapas, Y., Kalogiannidis, I., Prapas, N. "Laparoscopy vs laparoscopically assisted myomectomy in the management of uterine myomas: a prospective study." *Am J Obstet Gynecol*, 200(2009): 144–146.
131. Wright, J.D., Ananth, C.V., Lewin, S.N., Burke, W.M., et al. "Robotically assisted vs laparoscopic hysterectomy among women with benign gynecologic disease." *JAMA*, 309(2013): 689–698.
132. Gargiulo, A.R., Srouji, S.S., Missmer, S.A., Correia, K.F., et al. "Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy." *Obstet Gynecol*, 120 (2 Pt 1) (2012): 284–291.
133. Liu, H., Lu, D., Wang, L., Shi, G., Song, H., Clarke, J. "Robotic surgery for benign gynaecological disease." *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2012): CD008978.
134. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. "AAGL position statement: robotic-assisted laparoscopic surgery in benign gynecology." *J Minim Invasiv Gynecol*, 20(2013): 2–9.
135. Milad, M., Milad, E. "Laparoscopic morcellator-related complications." *J Minim Invas Gynecol*, 21(2014): 486–491.
136. Sizzi, O., Rossetti, A., Malzoni, M., Minelli, L., et al. "Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy." *J Minim Invasive Gynecol*, 14(2007): 453–462.
137. Cucinella, G., Granese, R., Calagna, G., Somigliana, E., Perino, A. "Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases." *Fertil Steril*, 96(2011): 90–96.
138. Hilger, W.S., Magrina, J.F. "Removal of pelvic leiomyomata and endometriosis five years after supracervical hysterectomy." *Obstet Gynecol*, 108 (3 Pt 2) (2006): 772–774.
139. Hutchins, F.L. Jr, Reinhoel, E.M. "Retained myoma after laparoscopic supracervical hysterectomy with morcellation." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 5(1998): 293–295.
140. Ordulu, Z., Dal Cin, P., Chong, W.W.S., Choy, K.W., et al. "Disseminated peritoneal leiomyomatosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with characteristic molecular cytogenetic findings of uterine leiomyoma." *Genes Chromosomes Cancer*, 49(2010): 1152–1160.
141. Sinha, R., Sundaram, M., Mahajan, C., Sambhus, A. "Multiple leiomyomas after laparoscopic hysterectomy: report of two cases." *J Minim Invasive Gynecol*, 14(2007): 123–127.
142. Worthington-Kirsch, R., Hutchins, F.J. Jr. "Retained myoma fragment after LASH procedure." *Clin Radiol*, 56(2001): 777–778.
143. Sinha, R., Sundaram, M., Lakhotia, S. "Recurrent leiomyomatosis." *J Minim Invas Gynecol*, 16(2009): 668.
144. Ribic-Pucelj, M., Cvjeticanin, B., Salamun, V. "Leiomyomatosis peritonealis disseminata as a possible result of laparoscopic myomectomy – report of four cases." *Gynecol Surg*, 10(2013): 253–256.
146. Health Canada. Laparoscopic electric morcellators – risk of spread of unsuspected uterine sarcoma – notice to hospitals. Ottawa. Health Canada (2014).
151. Mussalam, K.M., Tamim, H.M., Richards, T., et al. "Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study." *Lancet*, 378(980) (2011): 1396–1407.
152. Lethaby, A., Vollenhoven, B., Sowter, M. "Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev*, (2)2001: CD000547.
153. Chen, I., Motan, T., Kiddoo, D. "Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Minim Invasive Gynecol*, 18(2011): 303–309.
154. De Falco, M., Staibano, S., Mascolo, M., et al. "Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 144(2009): 44–47.
155. Mavrelos, D., Ben-Nagi, J., Davies, A., Lee, C., et al. "The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial." *Hum Reprod*, 25(2010): 2264–2269.
156. Chang, F.W., Yu, M.H., Ku, C.H., Chen, C.H., Wu, G.J., Liu, J.Y. "Effect of uterotonics on intra-operative blood loss during laparoscopy – assisted vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial." *BJOG*, 113(2006): 47–52.
157. Celik, H., Sapmaz, E. "Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy." *Fertil Steril*, 79(2003): 1207–1210.
158. Frederick, S., Frederick, J., Fletcher, H., Reid, M., et al. "A trial comparing the use of rectal misoprostol plus perivascular vasopressin with perivascular vasopressin alone to decrease myometrial bleeding at the time of abdominal myomectomy." *Fertil Steril*, 100(2013): 1044–1049.
160. Cesen-Cummings, K., Houston, K.D., Copland, J.A., et al. "Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling." *J Soc Gynecol Investig*, 10(2003): 11–20.
161. Wang, C.J., Yuen, L.T., Yen, C.F., Lee, C.L., Soong, Y.K. "A simplified method to decrease operative bloodloss in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for the large uterus." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 11(2004): 370–373.
162. Kongnyuy, E.J., Wiysonge, C.S. "Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids." *Cochrane Database Syst Rev*, 11(2011): CD005355.
163. Riess, M.L., Ulrichs, J.G., Pagel, P.S., Woehlck, H.J. "Case report: severe vasospasm mimics hypotension after high-dose intrauterine vasopressin." *Anesth Analg*, 113(2011): 1103–1105.
165. Ginsburg, E.S., Benson, C.B., Garfield, J.M., et al. "The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study." *Fertil Steril*, 60(1993): 956–962.
166. Fletcher, H., Frederick, J., Hardie, M., Simeon, D. "A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy." *Obstet Gynecol*, 87(1996): 1014–1018.
167. Zhao, F., Jiao, Y., Guo, Z., Hou, R., Wang, M. "Evaluation of loop ligation of larger myoma pseudocapsule combined with vasopressin on laparoscopic myomectomy." *Fertil Steril*, 95(2011): 762–766.
168. Zullo, F., Palomba, S., Corea, D., Pellicano, M., et al. "Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial." *Obstet Gynecol*, 104(2004): 243–249.
169. Wellington, K., Wagstaff, A.J. "Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia." *Drugs*, 63(2003): 1417–1433.
170. Caglar, G.S., Tasci, Y., Kayikcioglu, F., Haberal, A. "Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 137(2008): 227–231.
171. Bae, J.H., Chong, G.O., Seong, W.J., Hong, D.G., Lee, Y.S. "Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy." *Fertil Steril*, 95(2011): 775–778.
172. Chang, W.C., Huang, P.S., Wang, P.H., Chang, D.Y., et al. "Comparison of laparoscopic myomectomy using in situ morcellation with and without uterine artery ligation for treatment of symptomatic myomas." *J Minim Invasive Gynecol*, 19(2012): 715–721.
173. Ikechebelu, J.I., Ezeama, C.O., Obiechina, N.J. "The use of tourniquet to reduce blood loss at myomectomy." *Niger J Clin Pract*, 13(2010): 154–158.
174. Taylor, A., Sharma, M., Sirkas, P., Di Spiezio Sardo, A., et al. "Reducing blood loss at open myomectomy using triple tourniquets: a randomised controlled trial." *BJOG*, 112(2005): 340–345.
175. Tinelli, A., Malvasi, A., Guido, M., Tsin, D.A., Hudelist, G., Hurst, B., et al. "Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier." *Fertil Steril*, 95(2011): 1780–1785.
176. Mettler, L., Hucke, J., Bojahr, B., Tinneberg, H.R., et al. "A safety and efficacy study of a resorbable hydrogel for reduction of post-operative adhesions following myomectomy." *Hum Reprod*, 23(2008): 1093–1100.

177. Takeuchi, H., Kitade, M., Kikuchi, I., et al. "Adhesion-prevention effects of fibrin sealants after laparoscopic myomectomy as determined by second-look laparoscopy: a prospective, randomized, controlled study." *J Reprod Med*, 50(2005): 571–577.
179. Pron, G., Mocarski, E., Bennett, J., Vilos, G., et al. "Ontario UFE Collaborative Group. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial." *Obstet Gynecol*, 105(2005): 67–76.
180. Mara, M., Kubinova, K. "Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons." *Int J Womens Health*, 6(2014): 623–629.
181. Martin, J., Bhanot, K., Athreya, S. "Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta-analysis." *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36(2013): 395–402.
182. Zupi, E., Sbracia, M., Marconi, D., Munro, M.G. "Myolysis of uterine fibroids: is there a role?" *Clin Obstet Gynecol*, 49(2006): 821–833.
183. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). IPG 413: magnetic resonance image-guided transcatheter focused ultrasound for uterine fibroids. London: NICE (2014).
184. Ghezzi, F., Cromi, A., Bergamini, V., Scarperi, S., et al. "Midterm outcome of radiofrequency thermal ablation for symptomatic uterine myomas." *Surg Endosc*, 21(2007): 2081–2085.
185. Pansky, M., Cowan, B.D., Frank, M., Hampton, H.L., Zimberg, S. "Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation." *Am J Obstet Gynecol*, 201(2009): 571–577.
186. Bourlev, V., Pavlovitch, S., Stygar, D., Volkov, N., et al. "Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas." *Gynecol Obstet Invest*, 55(2003): 199–204.
190. Munro, M.G.; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. "Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a Southern California Permanente Medical Group practice guideline." *Perm J*, 17(2013): 43–56.
191. Friedman, A.J. "Combined oestrogen-progestin treatment of vaginal hemorrhage following gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of uterine myomas." *Hum Reprod*, 8(1993): 540–542.
192. Thomas, M.A., Gass, M.L., Scott, M.C., Liu, J.H. "Multiple therapies for vaginal bleeding secondary to large uterine myomas." *Int J Gynaecol Obstet*, 36(1991): 239–241.
193. Lakhari, K.P., Marsh, M.S., Purcell, W., Hardiman, P. "Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid." *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11(1998): 23–28.
194. Lukes, A.S., Moore, I.A., Muse, K.N., Gersten, J.K., et al. "Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol*, 116(2010): 865–875.
195. Naoulou, B., Tsai, M.C. "Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91(2012): 529–537.
196. Lindoff, C., Rybo, G., Astedt, B. "Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications." *Thromb Haemost*, 70(1993): 238–240.
197. Sundstrom, A., Seaman, H., Kieler, H., Alfredsson, L. "The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database." *BJOG*, 116(2009): 91–97.
198. Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., Bouchard, P., et al. "Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med*, 366(2012): 421–432.
199. Hamani, Y., Ben-Shachar, I., Kalish, Y., Porat, S. "Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding." *Fertil Steril*, 94 (2010): 2769.e13–2769.e15.
200. Goldrath, M.H. "Uterine tamponade for the control of acute uterine bleeding." *Am J Obstet Gynecol*, 147(1983): 869–872.
201. Thorp, J.M., Katz, V.L. "Submucous myomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonist and resulting in vaginal hemorrhage. A case report." *J Reprod Med*, 36(1991): 625–626.
202. Richards, S.R. "Endometrial ablation for life-threatening abnormal uterine bleeding. A report of two cases." *J Reprod Med*, 39(1994): 741–742.
203. Osuga, Y., Okagaki, R., Ozaki, S., Matsumi, H., et al. "Successful emergency endometrial ablation for intractable uterine bleeding in a postmenopausal woman complicated with liver cirrhosis and morbid obesity." *Surg Endosc*, 15(2001): 898.

ВЕДЕННЯ ЛЕЙОМИОМИ МАТКИ

Клінічні практичні рекомендації Общества акушерів та гінекологів Канади

George A. Vilos, д. мед. н., Лондон, Великобританія; **Catherine Allaire**, д. мед. н., Ванкувер, Канада; **Philippe-Yves Laperge**, д. мед. н., Квебек, Канада; **Nicholas Leyland**, д. мед. н., Гамільтон, Канада

Цілі: ознайомити лікарів з інформацією щодо патофізіології, поширеності та клінічної значущості міоми матки, а також оптимальних методів лікування на основі доказательної медицини.

Методи: діагностичні методики, методи лікування, консервативні методи міолізу, селективна оклюзія маточних артерій і хірургічні альтернативи, включаючи міомектомію та гістеректомію.

Результати: впровадження цього керівництва повинно оптимізувати процес прийняття рішення пацієнтками і лікарями по питаннях подальшого спостереження або лікування лейомиоми, оцінки перебігу захворювання та можливих варіантів лікування, ризиків і очікуваних переваг.

Ключові слова: міома, лейомиома, фібромиома, міомектомія матки, емболізація маточних артерій, обильне менструальне кровотечення, меноррагія.

ВЕДЕННЯ ЛЕЙОМИОМИ МАТКИ

Клінічні практичні рекомендації Товариства акушерів та гінекологів Канади

George A. Vilos, д. мед. н., Лондон, Великобританія; **Catherine Allaire**, д. мед. н., Ванкувер, Канада; **Philippe-Yves Laperge**, д. мед. н., Квебек, Канада; **Nicholas Leyland**, д. мед. н., Гамільтон, Канада

Мета: ознайомити лікарів з інформацією щодо патофізіології, поширеності та клінічної значущості міоми матки, а також оптимальних методів лікування на основі доказової медицини.

Методи: діагностичні методики, методи лікування, консервативні методи міолізу, селективна оклюзія маткових артерій і хірургічні альтернативи, в тому числі міомектомія та гістеректомія.

Результати: впровадження цього керівництва повинно оптимізувати процес прийняття рішення пацієнтками та лікарями з питань подальшого спостереження або лікування лейомиоми, оцінки перебігу захворювання та можливих варіантів лікування, ризиків і очікуваних переваг.

Ключові слова: міома, лейомиома, фібромиома, міомектомія матки, емболізація маткових артерій, рясна менструальна кровотеча, меноррагія.

THE MANAGEMENT OF UTERINE LEIOMYOMAS

SOGC clinical practice guideline

George A. Vilos, MD, London; **Catherine Allaire**, MD, Vancouver; **Philippe-Yves Laperge**, MD, Quebec; **Nicholas Leyland**, MD, Hamilton

Objectives: The aim of this guideline is to provide clinicians with an understanding of the pathophysiology, prevalence, and clinical significance of myomata and the best evidence available on treatment modalities.

Options: The areas of clinical practice considered in formulating this guideline were assessment, medical treatments, conservative treatments of myolysis, selective uterine artery occlusion, and surgical alternatives including myomectomy and hysterectomy.

Outcomes: Implementation of this guideline should optimize the decision-making process of women and their health care providers in proceeding with further investigation or therapy for uterine leiomyomas, having considered the disease process and available treatment options, and reviewed the risks and anticipated benefits.

Keywords: myoma, leiomyoma, fibroid, myomectomy, uterine artery embolization, hysterectomy, heavy menstrual bleeding, menorrhagia.