



LONG-TERM THERAPY FOR UTERINE MYOMAS

Gaibullayeva Dinara Fatkhullaevna

Tashkent State Medical University.

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine
Uzbekistan, Tashkent

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17841007>

ARTICLE INFO

Received: 29th November 2025

Accepted: 05th December 2025

Online: 06th December 2025

KEYWORDS

Uterine fibroids, steroid hormones, estrogen receptors, progesterone receptors, selective progesterone modulators, ulipristal acetate.

ABSTRACT

The leading role of ovarian steroid hormones in the pathogenesis of uterine fibroids is confirmed by a number of epidemiological, clinical, and experimental studies. It is possible to develop new approaches to the treatment of this disease based on the biological and genetic mechanisms underlying the occurrence and development of leiomyoma. The use of ulipristal acetate in patients with uterine fibroids is promising not only for preparing them for surgery, but also for avoiding surgical treatment and associated hypoestrogenic conditions, thereby improving the quality of life for women.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МИОМЫ МАТКИ

Гайбуллаева Динара Фатхуллаевна

Ташкентский государственный медицинский университет.

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Узбекистан, Ташкент

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17841007>

ARTICLE INFO

Received: 29th November 2025

Accepted: 05th December 2025

Online: 06th December 2025

KEYWORDS

Миома матки, стероидные гормоны, эстрогенные рецепторы, прогестероновые рецепторы, селективные модуляторы прогестерона, улипристала ацетат.

ABSTRACT

Ведущая роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается рядом эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований. Разработать новые подходы к лечению данного заболевания возможно, опираясь на биологические и генетические механизмы, лежащие в основе возникновения и развития лейомиомы. Применение улипристала ацетата у пациенток с лейомиомой матки является перспективным не только с целью подготовки к операции, но и ввиду возможности избежать хирургического лечения и связанных с ним гипоестрогенных состояний, в результате улучшая качество жизни женщины.



BACHADON MIOMASI UCHUN UZOQ MUDDATLI TERAPIYA

Gaybullayeva Dinara Fatxullayevna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti.

Akusherlik, ginekologiya va reproduktiv fanlar kafedrası

O'zbekiston, Toshkent

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17841007>

ARTICLE INFO

Received: 29th November 2025

Accepted: 05th December 2025

Online: 06th December 2025

KEYWORDS

Bachadon miomasi, steroid gormonlari, estrogen retseptorlari, progesteron retseptorlari, selektiv progesteron modulyatorlari, ulipristal asetat.

ABSTRACT

Bachadon miomasi patogenezida steroid tuxumdon gormonlarining etakchi roli bir qator epidemiologik, klinik va eksperimental tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Leyomiomaning paydo bo'lishi va rivojlanishining biologik va genetik mexanizmlariga asoslanib, ushbu kasallikni davolashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqish mumkin. Bachadon leyomiomasi bo'lgan bemorlarda ulipristal asetatdan foydalanish nafaqat operatsiyaga tayyorgarlik ko'rish uchun, balki jarrohlik davolash va u bilan bog'liq gipoestrogen sharoitlardan qochish, natijada ayolning hayot sifatini yaxshilash uchun ham istiqbolli hisoblanadi.

Актуальность проблемы. Миома матки является одним из распространенных гинекологических заболеваний, представляет собой доброкачественную опухоль, встречается более чем у 40% женщин репродуктивного возраста [4,10]. По данным современных исследований, к 50 годам примерно у 80% женщин образуется хотя бы один миоматозный узел. У 15–30% женщин с миомой появляются тяжелые симптомы, включая аномальное маточное кровотечение, болевой синдром, нарушение функции смежных органов. Зачастую эти проявления могут имитировать или маскировать и злокачественные опухоли [13].

Для многих женщин сама мысль об операции по поводу миомы матки вызывает тревогу. Услышав слово «гистерэктомия», они начинают представлять потерю части своей женственности, боятся изменений в теле и ощущают глубокое внутреннее беспокойство. Матка для них — не просто орган, а символ материнства, чувств, жизненных этапов. Поэтому перспектива расставания с ней кажется чем-то болезненным и пугающим. И именно здесь особую ценность приобретает медикаментозное лечение. Оно позволяет женщине сохранить свое тело целостным, дарит ощущение спокойствия и контроля над ситуацией. Возможность избежать операции, сохранить матку и при этом справиться с симптомами миомы возвращает уверенность и внутренний комфорт, помогая пройти этот этап жизни более мягко и бережно.

Актуальным является вопрос о выборе тактики при ведении женщин с миомой матки. Преимущество медикаментозного лечения миомы матки заключается в его щадящем и органосохраняющем подходе. Современные



препараты позволяют уменьшить размеры миоматозных узлов, снизить выраженность болевого синдрома и объём менструальной кровопотери без хирургического вмешательства. Такой метод терапии помогает сохранить репродуктивную функцию, улучшить качество жизни и избежать рисков, связанных с операцией и анестезией. Медикаментозное лечение может служить как самостоятельной стратегией, так и этапом подготовки к последующим вмешательствам, обеспечивая более контролируемое и безопасное ведение пациентки.

Патогенетическое обоснование. Морфологически миома матки представляет гормоночувствительное пролиферативное образование, состоящее из измененных гладкомышечных клеток миометрия. Данное заболевание широко распространено в репродуктивном возрасте женщины. Большинство исследований позволяет утверждать, что миоме матки способствуют ряд факторов, напрямую связанных с активностью яичников. Можно предположить, что гонадотропины, адипокины и пептиды яичников оказывают определенное влияние на возникновение и рост миомы, но наиболее сильными индукторами развития миомы являются эстрадиол и прогестерон [1]. Выявлено, что клетки миоматозного узла обладают высокой митотической активностью. Известно, что под влиянием эстрадиола и прогестерона активируются пролиферативные процессы. Эстрогены потенцируют экспрессию рецепторов прогестерона. Прогестерон, в свою очередь, блокирует влияние эстрогенов, оказывая ингибирующее воздействие на экспрессию рецепторов эстрадиола.

Вследствие дисбаланса между процессами клеточной пролиферации и апоптоза происходит рост миоматозного узла. Основная роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными данными. Эффекты эстрадиола и прогестерона взаимосвязаны благодаря взаимодействию факторов транскрипции, белков киназы, факторов роста, а также многочисленных аутокринных и паракринных факторов. Кроме того, большое значение в прогрессировании миомы имеют и стволовые клетки матки (рис. 1). Однако эти плюрипотентные (стволовые) клетки в лейомиоме экспрессируют очень низкие уровни рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов прогестерона (PR), следовательно, для поддержания соотношения роста эти клетки нуждаются в паракринных факторах, высвобождаемых из зрелых клеток, экспрессирующих обильно ER и PR. Кроме того, сложная сеть пострецепторной передачи сигналов также может быть активирована альтернативными путями, которые обходят гормон-рецепторный комплекс.

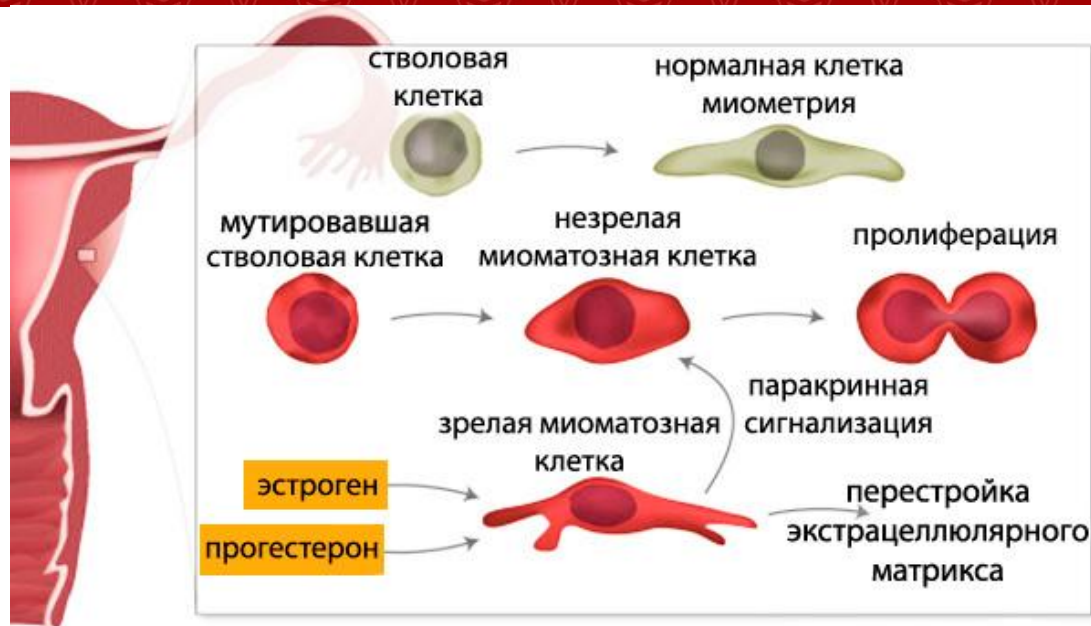


Рис 1. Роль эстрогенов и гестагенов в патогенезе миомы матки (адаптировано из *Hormones and pathogenesis of uterine fibroids*. Fernando M. Reis, Enrico Bloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)

Эстрадиол (E2) эндокринно (с помощью кровотока), но также синтезируясь аутокринно (внутриклеточно) из тестостерона и эстрона поступает к клеткам лейомиомы. [9,10]. Ведущая роль эстрадиола и прогестерона подтверждается и клиническими данными, а именно отсутствием миомы до полового созревания и низкой распространенностью заболевания после менопаузы. Пик заболеваемости приходится на возраст около 40 лет. В постменопаузальном периоде, как правило, наблюдается инволюция миомы [10]. Высокая распространенность заболевания в период перименопаузы обусловлена частыми ановуляторными циклами, которые сопровождаются низким уровнем прогестерона [8]. Анализ клинических и трансляционных данных показал, что действие прогестерона необходимо для полного развития и пролиферации клеток лейомиомы и что эстроген также необходим, но особенно для повышения чувствительности тканей к прогестерону за счет повышения доступности PR [9]. Рядом авторов считается, что в тканях лейомиомы матки наблюдается высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER), что, в свою очередь, повышает чувствительность клеток миомы к циркулирующим в крови эстрогенам (рис. 1). Некоторые исследования показывают, что ткань лейомиомы гораздо насыщенней ER, чем окружающий неизмененный миометрий. Что касается прогестероновых рецепторов (PR), исследования с применением молекулярно-генетических методов обнаружили повышенные уровни экспрессии PR в тканях лейомиомы по сравнению с контрольными образцами неизмененного миометрия [10–12]. Интересно, что экспрессия PR увеличивается с возрастом женщины и с количеством миом, но она ниже у женщин с обильным менструальным кровотечением и дисменореей [13, 14]. Данные клинических исследований подтверждают роль прогестерона и рецепторов прогестерона в прогрессировании миомы матки [3, 5, 10].



Важную роль в индукции роста лейомиомы отводится процессам метилирования ДНК и генным мутациям, прежде всего в гене MED12 [15]. Активатор рецептора NF- κ B (RANKL)- ген, чувствительный к прогестерону, он играет важную роль в стимулировании роста миомы. Результаты исследований предполагают, что метилирование ДНК и мутация MED12 вместе составляют сложную регуляторную сеть, которая влияет на экспрессию гена RANKL, что, в свою очередь, опосредованно, через прогестероновые рецепторы активирует процессы пролиферации стволовых клеток и развитие фиброзных опухолей [11]. Исходя из вышеперечисленных механизмов, включая биологические и генетические пути, лежащих в основе опухолей на клеточном уровне, стимулируют изыскания в области новых подходов в лечении.

Современные терапевтические подходы в лечении лейомиомы. Миома матки, сопровождающаяся выраженной клинической симптоматикой, является наиболее частым показанием к проведению гистерэктомии. Однако даже при технически безупречном выполнении операции радикальное хирургическое вмешательство может приводить к развитию постгистерэктомического синдрома, в основе которого лежит значительное уменьшение кровотока в яичниках. Это приводит к снижению уровня стероидных гормонов и формированию комплекса патологических изменений, характерных для климактерического синдрома и состояния постменопаузы. У пациенток могут возникать психоэмоциональные, вегетативно-сосудистые и метаболические нарушения, повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Современные клинические тенденции указывают на возрастающую необходимость сохранения репродуктивной функции у женщин, что определяет приоритет органосохраняющих вмешательств и поиск терапевтических методов, альтернативных радикальной хирургии. В настоящее время разработаны различные модификации миомэктомии, отличающиеся видом хирургического доступа (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия), особенностями техники ушивания маточной раны и возможностью применения высокоэнергетических технологий. Однако частота осложнений после миомэктомии остаётся выше по сравнению с радикальными операциями и составляет 7,7–12,7%. Рецидив лейомиомы, по данным различных авторов, наблюдается в 2,5–23% случаев.

Помимо хирургических подходов активно изучаются лекарственные средства, способные воздействовать на патогенетические механизмы развития миомы матки. В частности, известны несколько классов соединений: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), такие как ацетат лейпролида; антагонисты GnRH, включая ацетат цетрореликса;

селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат, азоприснил); антипрогестины (мифепристон); природные соединения, включая витамин D и ресвератрол.



Эти препараты рассматриваются как перспективные средства для медикаментозного контроля роста миоматозных узлов и потенциальные варианты терапии, альтернативные хирургическому лечению.

При применении антагонистов и агонистов гонадотропин-релизинг-гормонов (GnRH), которые приводят к блокаде высвобождения гонадотропинов гипофизом [3]. Высокая эффективность действия этой группы препаратов связана с воздействием на гормоны яичника- эстрогена и прогестерона. Двухлетнее клиническое исследование пациенток, получавших аналог GnRH в комбинации с дополнительной терапией пероральным норэтистероном (норэтиндроном) в непрерывном режиме, наблюдалась значимая инволюция объема матки [13]. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что лечение агонистом ГнРГ уменьшало общий объем матки и объем лейомиомы в течение 12 недель лечения, в то время как терапия медроксипрогестерона ацетатом уменьшала общий объем матки, но не объем лейомиомы [2]. Эти исследования показывают, что блокирование патогенетически предполагаемого воздействия «гипофиз – яичник» является мощным средством индукции регрессии миомы матки. Однако, эти препараты не могут однозначно доказать, что эстрадиол и/или прогестерон являются основными механизмами этого терапевтического эффекта. Применение агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ) сопровождается тяжелыми побочными эффектами климактерического синдрома вследствие низкого уровня эстрогена.

Антипрогестины также могут быть назначены при лечении лейомиомы матки. Действие антипрогестинов основано на конкуренции с природным прогестероном за связывание с рецептором (PR). Однако длительное применение ограничено побочными эффектами и быстрым рецидивом опухоли после прекращения лечения [6,18].

Ралоксифен - селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER). Исследование показывает, что за 4 недели до гистерэктомии у женщин в постменопаузе уменьшился объем матки и размер миомы, уменьшилось пролиферация клеток и снизился уровень антиапоптотических маркеров в ткани лейомиомы матки. Авторы предполагают, что ралоксифен может действовать как антагонист ER и, таким образом, снижать концентрацию факторов роста в миоме [16].

Улипристала ацетат – селективный модулятор прогестероновых рецепторов, обладает рядом преимущественных характеристик: смешанные агонистическими-антагонистическими свойствами, оказывает антипролиферативный, антифиброзный эффекты, индуцирует апоптоз в клетках миоматозного узла, не влияя на здоровый миометрий [6,17]. Селективно блокируя влияние прогестерона в гипофизе, улипристала ацетат уменьшает секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов, приводя к ановуляции, при этом концентрация эстрадиола характерна для середины фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов гипоестрогении [6]. Развивается гипофизарно-



индуцируемая аменорея. Влияние на другие гормоны (тиреотропный, аденокортикотропный, пролактин) отсутствует.

В некоторых исследованиях были обнаружены кистозные образования в эндометрии и это ошибочно принималось за гиперплазия. Эти изменения временные и не требуют специальной коррекции [7].

Европейское агентство лекарственных средств в феврале 2018 г. объявило о временных ограничительных мерах в связи с пятью случаями лекарственного поражения печени (ЛПП), четыре из которых окончились трансплантацией печени, имевшими потенциальную связь с ежедневным приемом УПА в дозе 5 мг. Однако, позже мае 2018 г. статус УПА как препарата, который потенциально может приводить к ЛПП, не был ни подтвержден, ни полностью исключен, и PRAC выпустил указания по минимизации рисков поражения печени, позволяющие пациенткам продолжить лечение [8].

Всем пациенткам в процессе лечения препаратом УПА рекомендовано не реже одного раза в месяц определять активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). В случае выявления двукратного превышения верхней границы нормы активности ферментов врач должен прекратить лечение данным лекарственным средством и тщательно наблюдать за пациенткой. Печеночные тесты следует повторить через 2–4 недели после прекращения терапии.

На сегодняшний день УПА рекомендован не только в качестве предоперационной терапии, но и с целью консервативного лечения миомы матки с выраженными патологическими симптомами у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет. Лечение продолжается 3 мес. Допускается повторное проведение 3-месячного курса терапии не более 4 курсов. Повторный курс терапии необходимо начинать не ранее 2-го менструального цикла после окончания 1-го курса, в течение 1-й недели. Особого внимания заслуживает тот факт, что после терапии УПА граница между здоровым миометрием и миомой четко визуализируется, что способствует более простому ходу операции [18]. Уменьшение размера миоматозных узлов дает возможность выбора объема оперативного лечения и хирургического доступа, а иногда появляется возможность избежать операции. В связи с этим, УПА является перспективным направлением в самостоятельном медикаментозном лечении миомы матки.

Заключение. При миоме матки, сопровождающейся патологическими симптомами, требуется хирургическое и/или медикаментозное лечение. Соответствующее лечение часто включает хирургическое вмешательство, такое как гистерэктомия или миомэктомия, но современное состояние проблемы диктует необходимость разработки хирургических органосохраняющих и медикаментозных методов лечения. Важное значение для возникновения и прогрессирования миомы матки имеют гормоны эстрадиол и прогестерон. Эффекты половых стероидов опосредованы многочисленными пострецепторными механизмами, включая факторы роста, факторы транскрипции, белки киназы и ингибиторы апоптоза. Полное понимание влияния половых стероидов на миому матки открывает новые перспективы в лечении заболевания с минимальным



воздействием на системные функции организма. Результаты исследований показали, что применение селективных модуляторов рецепторов прогестерона (SPRM), в частности улипристала ацетата (УПА), представляет новые и уникальные варианты неоперативного лечения миомы матки. УПА эффективно контролирует обильное маточное кровотечение, приводит к уменьшению объема миоматозных узлов, тела матки. После прекращения лечения этот эффект сохраняется до 6 месяцев.

Эффективность и безопасность УПА была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Положительный эффект применения УПА для лечения миомы матки является очевидным. Лечение с помощью УПА корректирует уровни гемоглобина и гематокрита, уменьшает связанные с миомой боли и это, естественно, улучшает качество жизни женщины. Положительная динамика в лечении - регресс симптомов, в свою очередь, предоставляет возможность минимизировать объем проводимого оперативного лечения, а возможно и вовсе избежать, что позволяет сохранить репродуктивную функцию.

References:

1. Adamyan L.V., Zaratyants O.V., Tikhomirov A.L., et al. The antiproliferative and proapoptotic effect of the selective progesterone receptor modulator ulipristal on uterine leiomyoma in vivo. *Probl. Reproduktsii*. 2014;3:25- 28. (In Russ).
2. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография. М., 2013. [Tikhomirov A.L. Myoma, pathogenetic rationale for organ preservation treatment. Monograph. M., 2013.] (In Russ) Gao X., Yu L., Moore A.B., et al. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environ Health Perspect*. 2015;123:331-336
3. Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med*. 2015;33:357-365.
4. Gao X., Yu L., Moore A.B., et al. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environ Health Perspect*. 2015;123:331-33612.
5. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. 2014; 102:630-639.
6. Donnez J., Courtoy G.E. & Dolmans M.-M. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric*. doi: 10.1080/13697137.2018.1549216.
7. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015; 103:519-527.e513.
8. Donnez J., et al. PEARL IV PART 2. *Fertil Steril*. 2016;105(1):165-173.
9. Grings A.O., Lora V., Ferreira G.D., et al. Protein expression of estrogen receptors alpha and beta and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73:113-117.



10. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;98:921-934.
11. Liu S., Yin P., Kujawa S.A., Coon J.S. V, Okeigwe I., Bulun S.E. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2018 Dec 11. doi: 10.1038/s41388-018-0612-6.
12. Moravek M.B., Yin P., Ono M., et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21:1-12.
13. Plewka D., Marczyński J., Morek M. et al. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int.* 2014;2014:521313.
14. Reis F.M., Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2015;1-12. 8. O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., et al. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause.* 2018;16:1178-1187
15. Tsigkou A., Reis F.M., Lee M.H., et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104:170-175.e171.
16. Römer T. Long-term intermittent treatment with ulipristal acetate avoids hysterectomy (Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie). *Der Privatarzt Gynäkologie.* 2016;7(22-23). doi: 10.1007/s41975-017-0002-4
17. Fauser B.C.J.M., Donnez J., Bouchard Ph., Barlow D.H., Vázquez F., Arriagada P., Skouby S.O., Palacios S., Tomaszewski Ja., Lemieszczuk B., William A.R.W. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One.* 2017 Mar 7;12(3):e0173523. doi: 10.1371/journal.pone.0173523.
18. Wakabayashi A., Takeda T., Tsuiji K., et al. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:33-38.