

Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы)

Н.М.Подзолкова[✉], Ю.А.Колода, В.В.Коренная, К.Н.Кайибханова

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Несмотря на актуальность проблемы, вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий остается открытым. Получены данные, которые свидетельствуют о том, что при индукции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения повышается выработка факторов, способствующих пролиферации миоматозных узлов. Эти данные могут объяснить связь между миомой матки и эффективностью программ вспомогательных репродуктивных технологий, так как экспрессия тех же генов связана с имплантацией и постимплантационным развитием эмбриона. Хирургическое удаление крупных узлов перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения в большинстве случаев расценивается как положительный прогностический фактор. Однако оперативное лечение, в свою очередь, оказывает негативное влияние на состояние маточных труб и брюшины, а также приводит к появлению рубца на матке. Данный обзор позволяет составить представление о современном состоянии проблемы и может помочь в выработке индивидуальных подходов у пациенток с бесплодием и миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, имплантация, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

[✉]podzolkova@gmail.com

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (2): 60–64.

The efficacy of assisted reproductive technologies in patients with uterine fibroids (review)

N.M.Podzolkova[✉], Yu.A.Koloda, V.V.Korennyaya, K.N.Kayibkhanova

Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

Despite the urgency of the problem, the impact of uterine fibroids on the effectiveness of programs assisted reproductive technology (ART) remains open. The data indicate that the induction of superovulation in vitro fertilization (IVF) increases the production of factors that contribute to the proliferation of fibroids. These data may explain the link between uterine myoma and effectiveness of ART programs, as expression of the same genes associated with implantation and post-implantation embryo development. Surgical removal of large knots prior to the IVF program in most cases, is regarded as a positive prognostic factor. However, surgical treatment, in turn, has a negative impact on the fallopian tubes and peritoneal and also leads to the appearance of the scar on the uterus. This review gives an idea of the current state of the problem and can help in the development of individual approaches in patients with infertility and uterine myoma.

Key words: uterine fibroids, implantation, in vitro fertilisation, assisted reproductive technology.

[✉]podzolkova@gmail.com

For citation: Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennyaya V.V., Kayibkhanova K.N. The efficacy of assisted reproductive technologies in patients with uterine fibroids (a review). Gynecology. 2015; 17 (2): 60–64.

Миома матки является чрезвычайно распространенным гинекологическим заболеванием, которое часто встречается при подготовке пациенток с бесплодием к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Во многом это связано с возрастным фактором, так как в позднем репродуктивном периоде ВРТ являются зачастую единственным способом достижения беременности, при этом распространенность сопутствующей гинекологической патологии в этот период достаточно высока. В 35 лет частота миомы матки достигает 40%, а в 50 лет составляет почти 70% [17]. Миома матки встречается у 5–10% женщин с бесплодием, но считается, что в качестве самостоятельной причины бесплодия это заболевание выступает лишь в 2–3% случаев (Американское общество репродуктивной медицины – ASRM, 2008).

Влияние миоматозных узлов на эффективность программ ВРТ

Несмотря на глобальность и актуальность проблемы, вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ ВРТ остается открытым. Это во многом связано с тем, что миома матки сама по себе является очень гетерогенным заболеванием, проявляя и степень тяжести которого зависят от размеров, количества и локализации узлов. На эффективность программ ВРТ также влияют многочисленные факторы, в том числе возраст, качество и количество ооцитов, показатели спермограммы, сопутствующие эндокрин-

ные нарушения, характер кровоснабжения эндометрия и др. Тем не менее именно программы ВРТ позволяют наиболее точно оценить влияние миомы матки на фертильность, так как при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) можно успешно преодолеть трубный, эндокринный и мужской факторы бесплодия и изучить изолированное влияние миомы матки на имплантацию.

Механизм, по которому миома матки, в том числе мелкие интрамуральные узлы, может снижать эффективность программ ВРТ, до конца не ясен. В качестве возможных причин были предположены следующие патогенетические механизмы [13, 18, 22, 35, 37, 50]:

- нарушение сократимости миометрия;
- аномальное кровоснабжение матки, застойные венозные явления, дисциркуляторные изменения;
- истончение и атрофия эндометрия;
- локальный воспалительный процесс (повышенная концентрация провоспалительных цитокинов может нарушать имплантацию эмбриона);
- снижение количества желез эндометрия над субмукозными узлами;
- нарушение соединения между эндометрием и миометрием, утолщение субэндометриального слоя;
- нарушение миграции гамет и эмбрионов (на уровне шейки матки, тела матки и проксимальных отделов маточных труб при соответствующих локализациях);
- локальные гормональные нарушения (нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном);

- рецепторные нарушения (повышение количества рецепторов к эстрадиолу, прогестерону, эпидермальному фактору роста, инсулиноподобному фактору роста I и II, трансформирующему фактору роста β – ТФР- β и др.);
- нарушение секреции вазоактивных веществ.

Получены данные, что при индукции суперовуляции в программе ЭКО повышается выработка ТФР- β , ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и фибронектина, что свидетельствует об усилении митотических процессов. Повышенная экспрессия активина А и миостатина способствует пролиферации миоматозных узлов. В ткани миоматозного узла были выявлены нарушения экспрессии различных генов (особенно выраженные в системах, регулирующих синтез ретиноидов и метаболизм инсулиноподобного фактора роста) [7]. Эти данные могут объяснить связь между миомой матки и эффективностью программ ВРТ [47], потому что те же гены задействованы в имплантации и постимплантационном развитии эмбриона. Большой интерес представляют данные B.Rackow и соавт. [54], характеризующие рецептивную эндометрия при миоме матки в период «окна имплантации». Авторы продемонстрировали значительное снижение экспрессии НОХ-генов в эндометрии при субмукозной и интрамуральной миоме, причем эти изменения носили не локальный, а глобальный характер и не были связаны с размерами узла. Авторы предположили, что в результате нарушения экспрессии генов в узлах в них могут образовываться патологические сигнальные молекулы, влияющие на весь эндометрий. Позднее S.Matsuzaki и соавт. подтвердили полученные данные и их роль в нарушении имплантации при миоме матки [31]. Нарушение имплантации бластоцисты при этом заболевании также связывают с нарушением децидуализации эндометрия, опосредованной костным морфогенетическим белком – BMP-2 (из семейства ТФР- β) [43].

В одной из отечественных работ были изучены морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у пациенток с интрамуральной миомой матки (или в сочетании с субсерозной миомой) до 4 см в диаметре без деформации полости матки в сравнении с пациентками после лапароскопической миомэктомии (по поводу интрамуральной миомы матки) без вскрытия полости матки и женщинами с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без патологии миометрия. Было показано, что для эндометрия пациенток с удачной попыткой ЭКО характерны более высокий уровень клеток, содержащих зрелые пиноподии, более высокая экспрессия лейкоцинового фактора и эндотелиального фактора роста А в строме и эпителиальном слое. Для эндотелия сосудов эндометрия характерны более высокое содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста А и более низкое содержание клаудина-5 [3].

Таким образом, представлено очень большое количество теорий, однако ни одна из них не получила окончательного подтверждения.

Клинические данные о влиянии миомы матки на программы ВРТ многочисленны, но неоднозначны. Наибольший консенсус достигнут в отношении субмукозных и интрамуральных миом, деформирующих полость матки, которые достоверно снижают частоту наступления беременности в программе ЭКО [19, 44] и, следовательно, требуют удаления. В то же время данные литературы относительно влияния интрамуральных и субсерозных миом на исход программ ВРТ более противоречивы.

В 2001 г. W.Wang и соавт. провели первое крупное проспективное исследование по оценке влияния мелких миоматозных узлов на кумулятивную частоту наступления беременности в результате трех попыток ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). Результаты показали, что мелкие миоматозные узлы снижают частоту наступления беременности на 40%, кумулятивную частоту прогрессирующей беременности – на 45% и кумулятивную частоту родов живым плодом – на 49% [51]. Позднее некоторые исследователи подтвердили неблагоприятное влияние интрамуральных узлов на эффективность программ ВРТ [24, 26]. S.Shastri и соавт. в 2005 г. показали, что интрамуральные узлы, расположенные на расстоянии 5 мм от границы с эндометрием,

оказывают такое же негативное влияние на исходы программ ВРТ, как и субмукозные узлы [42].

Однако многие исследователи не выявили неблагоприятного влияния интрамуральных узлов [25]. P.Klatsky и соавт. в 2007 г. изучили влияние миомы, не деформирующей полость матки, на эффективность программ ЭКО с использованием донорских ооцитов, чтобы исключить влияние качества ооцитов и возраста пациенток. Средний возраст участниц исследования составил 41,1 года, и распространенность миомы в этом возрасте была достаточно высокой, тем не менее авторы не выявили неблагоприятного влияния миом, независимо от их размера [27]. Интересно, что E.Somigliana и соавт. (2011 г.) в своем проспективном исследовании также подтвердили отсутствие неблагоприятного влияния интрамуральных и субсерозных узлов диаметром менее 5 см на частоту наступления беременности и родов в программах ВРТ [45], несмотря на то, что за 4 года до этого в своем метаанализе они получили иные результаты [44].

В некоторых работах все же была продемонстрирована зависимость результатов от размеров миоматозных узлов. Считается, что уже при диаметре миоматозного узла более 3 см эндометрий также вовлекается в патологический процесс [29], а по данным F.Oliveira и соавт. (2004 г.), имплантация нарушается только при размере интрамурального узла более 4 см [36]. В последнем исследовании, проведенном L.Yan в 2014 г., было показано, что миоматозные узлы, не деформирующие полость матки, не влияют на частоту наступления беременности после ИКСИ, но при диаметре узла более 2,85 см снижается частота родов [52].

В России также проводились исследования по изучению влияния миомы матки на эффективность программ ЭКО. Были получены данные, свидетельствующие о том, что интрамуральная локализация миомы матки (в том числе в сочетании с субсерозной миомой) негативно влияет на частоту наступления беременности, имплантации и родов в программе ЭКО по сравнению с пациентками без миомы матки (частота наступления беременности – соответственно 23,1 и 41,5%; частота имплантации – 11,9 и 23,9%; частота родов – 15,4 и 35,8%). В то же время наличие миомы матки не влияет существенно образом на частоту прерывания беременности и частоту эктопической беременности (5,8 и 5,7%; 1,9 и 0% соответственно) [2].

Обзоры и метаанализы по этой проблеме немногочисленны и также не дают окончательного ответа [32, 38–40]. Первый метаанализ провели E.Pritts и соавт. в 2001 г., которые выявили значимое отрицательное влияние субмукозных узлов на частоту наступления беременности после ВРТ (относительный риск 0,3; 95% доверительный интервал 0,1–0,7), но им не удалось продемонстрировать отрицательное влияние миом других локализаций [38]. J.Donnez и P.Jadoul в 2002 г. получили такие же результаты [18]. В 2005 г. S.Benecke и соавт. [9] впервые в своем метаанализе показали негативное влияние интрамуральных узлов на эффективность программ ЭКО (отношение шансов 0,7; 95% доверительный интервал 0,5–0,9). Систематический обзор E.Somigliana (2007 г.), включающий 16 исследований, продемонстрировал, что субсерозные узлы не влияют на частоту клинической беременности и родов после ЭКО, в то время как субмукозные и интрамуральные узлы значительно снижают частоту наступления беременности и частоту родов после ЭКО [44]. В 2008 г. E.Pritts и соавт. опубликовали новый систематический обзор и показали, что эффективность программ ВРТ снижается при наличии как субмукозных, так и интрамуральных узлов [39].

S.Sunkara и соавт. в 2010 г. провели самый крупный обзор с участием 19 исследований, показавший негативное влияние интрамуральных миом, не деформирующих полость матки, на исходы программ ВРТ [46], тем не менее авторы подчеркивают, что это не означает, что миомэктомия у таких пациенток обязательно приведет к повышению эффективности лечения.

Улучшает ли миомэктомия исходы программ ВРТ?

Несмотря на наличие многочисленных данных о негативном влиянии миомы матки на эффективность про-

грамм ВРТ, положительное влияние миомэктомии до конца не доказано. Во многом это связано с недостаточным количеством проспективных исследований по этой проблеме.

В большинстве работ оценивается естественная фертильность после миомэктомии, при этом показано, что беременность наступает у каждой второй прооперированной пациентки [44]. В исследованиях по ВРТ, как правило, используется два вида контрольных групп: пациентки с бесплодием без миомы матки и пациентки с миомой матки, у которых не выполнялась миомэктомия перед ЭКО. В первом случае следует доказать, что частота наступления беременности после миомэктомии такая же, как в группе контроля, а во втором случае следует доказать, что частота наступления беременности значимо выше, чем в группе контроля.

В начале 1990-х годов были проведены первые исследования по оценке влияния миомэктомии на исходы ЭКО [33, 41]. Было показано, что частота родов после оперативного лечения сопоставима с частотой родов у пациенток в программе ЭКО без миомы матки. Позднее в более крупном исследовании E.Surrey и соавт. (2005 г.) показали, что удаление субмукозных узлов, а также интрамуральных миом, деформирующих полость матки или прилежащих к эндометрию на 2 мм и ближе, приводит к той же частоте наступления беременности, что в отсутствие миомы [47]. В систематическом обзоре E.Pritts и соавт. (2009 г.) также были получены данные о том, что удаление субмукозных узлов повышает эффективность программ ВРТ [40]. Однако последний Кохрановский обзор и метаанализ 2013 г. по оценке гистероскопии при бесплодии неясного генеза и подозрении на внутриматочную патологию показали одинаковую частоту наступления беременности и невынашивания беременности в течение 12 мес регулярной половой жизни после гистероскопической миомэктомии субмукозных узлов и при отсутствии каких-либо вмешательств [10]. Этот же коллектив авторов провел анализ эффективности гистероскопической подготовки перед программами ЭКО/ИКСИ и внутриматочной инсеминации [11]. Значимые различия по частоте наступления беременности в программах ВРТ после гистероскопической резекции миоматозных узлов диаметром менее 4 см и без нее отсутствовали, несмотря на наличие тенденции к повышению эффективности лечения. Полученные результаты авторы прежде всего связывают с низким качеством включенных в метаанализ исследований, что требует проведения новых рандомизированных клинических исследований.

Влияние хирургического удаления крупных интрамуральных узлов перед проведением программы ЭКО было изучено в проспективном исследовании R.Naft и соавт., которые показали, что миомэктомия может увеличить шансы на наступление беременности [24]. В 2004 г. C.Bulletti и соавт. показали, что удаление интрамуральных узлов диаметром более 5 см сопровождается повышением частоты родов живым плодом после ВРТ на 50% (частота родов после миомэктомии и без миомэктомии составила 25 и 12% соответственно, $p=0,01$) [12]. E.Pritts и соавт. (2009 г.) в своем систематическом обзоре не смогли доказать, что миомэктомия интрамуральных узлов значимо повышает частоту клинической беременности. Полученные данные авторы связывают прежде всего с неоднородностью групп [40].

Что касается субсерозных узлов, то большинство авторов сходятся во мнении, что при субсерозном расположении узлов предварительная миомэктомия не повышает эффективность лечения [14, 40].

В России, согласно последнему приказу Минздрава России №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», выявленные субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказывать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных миоматозных узлов (диаметром до 4 см) выполняется гистероскопия (см. рисунок) [5].

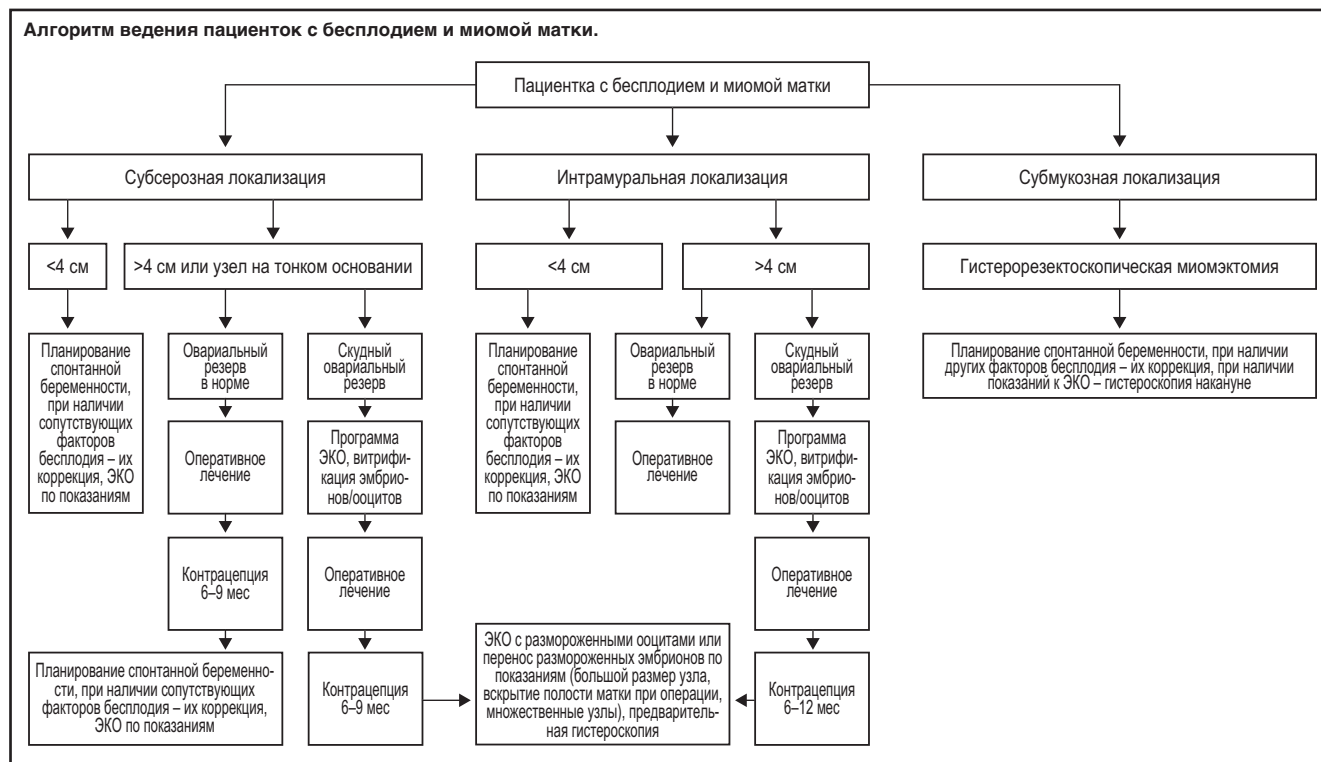
Альтернативные методы подготовки к программам ВРТ при миоме матки

Хирургический метод лечения является основным методом лечения миомы матки, однако были разработаны альтернативные менее инвазивные методы терапии. С середины 1990-х годов стала применяться эмболизация маточных артерий (ЭМА). Было показано, что этот метод сопровождается меньшей продолжительностью госпитализации, меньшей частотой осложнений, более быстрой реабилитацией и более высокими показателями качества жизни в течение 6 мес после вмешательства по сравнению с абдоминальной миомэктомией [23]. Однако у части пациенток (8–30%) может потребоваться проведение повторной ЭМА или миомэктомии ввиду неэффективности метода [29]. Вопрос о состоянии репродуктивной функции после ЭМА остается открытым, а ее безопасность до конца не доказана [6]. Получены данные о снижении овариального резерва как вследствие радиационной нагрузки, так и в результате эмболизации ветвей яичниковых артерий и снижения кровоснабжения яичников [30]. В 2014 г. проведено исследование по сравнению овариального резерва после ЭМА и лапароскопической миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста. Было показано, что через 12 мес после вмешательства показатели антимюллерова гормона в группе ЭМА были значимо ниже, чем у пациенток после миомэктомии (0,78 [0,67; 1,28] нг/мл и 2,17 [1,17; 2,38] нг/мл соответственно, $p=0,01$). Число антральных фолликулов в группе ЭМА было также значимо меньше [8]. Снижение овариального резерва приводит к формированию бедного ответа в программах ВРТ и снижению частоты наступления беременности. Также повышается риск атрофии эндометрия, что может привести к нарушению имплантации и плацентации. Получено много данных о возможных акушерских осложнениях после ЭМА, включая прерывание беременности и задержку развития плода [56]. Репродуктивные исходы после миомэктомии оказались гораздо лучше [30]. Таким образом, использование ЭМА перед проведением программ ВРТ в настоящее время не рекомендуется [6].

В последние годы для лечения миомы матки стали использовать метод ФУЗ-абляции (воздействие на ткань миомы фокусированными ультразвуковыми волнами под контролем магнитно-резонансной томографии). Метод ФУЗ-абляции для лечения миомы матки был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в 2004 г. с указанием, что этот метод может применяться лишь у женщин, которые реализовали свою репродуктивную функцию и больше не планируют беременность. В настоящее время получено недостаточно данных об эффективности и безопасности этого метода, хотя, несмотря на ограничения FDA, были получены предварительные данные, свидетельствующие о возможном положительном влиянии на фертильность. В 2011 г. описана первая беременность после ЭКО у пациентки, перенесшей ФУЗ-абляцию миоматозного узла, деформирующего полость матки. Программу ВРТ проводили через 10 мес после вмешательства, беременность наступила с первой попытки, и в результате кесарева сечения родился живой мальчик [53]. Тем не менее для того, чтобы рекомендовать применение этого метода в рутинной клинической практике, требуется проведение крупных проспективных рандомизированных исследований.

Проведение контролируемой индукции суперовуляции при миоме матки

Протокол индукции суперовуляции при миоме матки прежде всего зависит от овариального резерва и ожидаемого ответа на стимуляцию. Использование длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) может иметь свои преимущества с точки зрения уменьшения размеров узлов и снижения риска их дальнейшего роста. Было показано, что частота наступления маточной беременности после консервативной миомэктомии при использовании длинных протоколов стимуляции суперовуляции с агонистами ГнРГ составляет около 37%, при коротких протоколах – 35%, а при использовании антагонистов ГнРГ – 25%. Эти показатели эффективности



ЭКО приближаются к таковым у пациенток без применения оперативных вмешательств с миомой размером до 3 см, которая не деформирует полость матки [1]. По данным некоторых авторов, предварительное длительное назначение агонистов ГнРГ (так называемый супердлинный протокол) перед программой ЭКО у пациенток с миомой также может иметь положительное влияние [20], однако убедительных данных не получено, и в настоящее время считается, что какой-либо специфической предварительной медикаментозной терапии перед программой ЭКО при миоме матки не требуется, так как она не повышает эффективность лечения, а только приводит к удорожанию и отсрочке лечения.

После проведения миомэктомии (лапароскопическим или лапаротомическим способом) начинать программу ЭКО рекомендуется не ранее чем через 6 мес после операции для снижения риска разрыва матки во время беременности. При этом максимальную продолжительность выжидательного периода после консервативной миомэктомии рекомендуется ограничить одним годом, поскольку по окончании этого периода увеличивается частота рецидива миомы. Рецидив миомы матки является неблагоприятным фактором для реализации терапевтического потенциала процедуры ЭКО. При этом даже применение длинных протоколов стимуляции суперовуляции с агонистами ГнРГ приводит к низкой частоте наступления маточной беременности [2]. К тому же у пациенток старшего репродуктивного возраста длительная отсрочка начала программы ЭКО может иметь неблагоприятные последствия с точки зрения снижения ее эффективности. Было изучено состояние овариального резерва через 8–12 мес после консервативной миомэктомии у пациенток позднего репродуктивного возраста (до 42 лет). Показанием к оперативному лечению выступала миома матки с субсерозной или субсерозно-интерстициальной локализацией размером не более 5 см и не деформирующая полость матки. За время наблюдения показатели антимюллерова гормона снизились в 3 раза, уменьшилось среднее число антральных фолликулов, наблюдалось укорочение менструального цикла. Сравнивая результаты программ ВРТ у пациенток, перенесших консервативную миомэктомию и без таковой, было установлено, что у оперированных пациенток параметры фолликулогенеза и оогенеза были значительно хуже. У 50% женщин этой группы был зарегистрирован бедный ответ на индукцию суперовуляции.

У пациенток, которым не проводилось хирургическое вмешательство, было получено значимо большее количество ооцитов, а частота наступления беременности была почти в 2 раза выше, чем у пациенток после миомэктомии (23 и 13% соответственно) [4]. Полученные данные подтверждают нецелесообразность оперативного лечения бессимптомной миомы матки, не деформирующей полость, особенно в позднем репродуктивном возрасте. В тех случаях, когда миомэктомия является обязательной, следует рассмотреть возможность проведения контролируемой индукции суперовуляции еще до операции с последующей криоконсервацией всех ооцитов или эмбрионов и их переносом после выжидательного послеоперационного периода [28]. Этот этап позволяет сохранить репродуктивную функцию у пациенток старшего возраста, несмотря на вынужденную отсрочку в проведении программы ВРТ после миомэктомии.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что после консервативной миомэктомии со вскрытием полости матки, а также при удалении крупных или множественных миоматозных узлов перед переносом эмбрионов целесообразно выполнение контрольной гистероскопии, так как в 30% наблюдений у таких пациенток мы отметили формирование синехий в полости матки.

Таким образом, при планировании программы ВРТ у пациентки с миомой матки всегда следует использовать индивидуальный подход, учитывающий:

- возраст пациентки;
- расположение, размер и количество узлов;
- наличие сопутствующих симптомов;
- наличие и характер других сопутствующих причин бесплодия;
- наличие неудачных попыток ЭКО в анамнезе.

Окончательное решение всегда принимается совместно с пациенткой.

Литература/References

1. Калинин ЕА, Широкова ДВ, Попов ГД, и др. Тактика ведения пациенток с миомой матки при экстракорпоральном оплодотворении. *Проблемы репродукции*. 2005; 1: 30–2. / Kalinina E.A., Shirokova D.V., Popov G.D. i dr. *Taktika vedeniia patsientok s miomoi matki pri ekstrakorporal'nom oplodotvorenii. Problemy reproduktivnoi. 2005; 1: 30–2. [in Russian]*
2. Мартынова АЕ, Смольникова ВЮ. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки. *Проблемы репродукции*. 2012; 6: 43–6. / Martynova A.E., Smolnikova V.Yu. *Effektivnost' programmy EKO u zhenshchin s miomoi matki. Problemy reproduktivnoi. 2012; 6: 43–6. [in Russian]*

3. Мартынова АЕ., Смольникова ВЮ., Демура ТА., Коган ЕА. Эффективность программы ЭКО у женщины с миомой матки с учетом маркеров репродуктивности эндометрия – типологии, LIF, VEGF-A, клаудина-5. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8. / Martynova AE, Smolnikova VYu, Demura TA, Kogan EA. Effektivnost' programmy EKO u zhenshiny s miomoi matki s uchetom markerov reproductivnosti endometriia – tipologii, LIF, VEGF-A, klavudina-5. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 8 [in Russian]
4. Назаренко ТА., Мишурова НГ. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Nazarenko TA, Mishurova NG. Besplodiye i vozrast. Puti resheniya problemy. M.: MEDpress-inform, 2014 [in Russian]
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 30.08.2012 №107n «O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologii, protivopokazaniakh i ogranicheniia k ikh primeneniui». [in Russian]
6. American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90: S125–S30.
7. Arslan AA, Gold LI, Mittal K et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20 (4): 852–63.
8. Arthur R, Kachura J, Liu G et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (3): 240–7.
9. Benecke C, Kruger TF, Siebert T et al. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 225–30.
10. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1*. 2013. Art. No.: CD009461.
11. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecol Surg* 2013; 10: 165–7.
12. Bulletti C, Dez D, Levi Setti P et al. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 84–92.
13. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433–45.
14. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106–9.
15. Ciarmela P, Wiater E, Vale W. Activin-A in myometrium: characterization of the actions on myometrial cells. *Endocrinology* 2008; 149 (5): 2506–16.
16. Ciarmela P, Wiater E, Smith SM, Vale W. Presence, actions, and regulation of myostatin in rat uterus and myometrial cells. *Endocrinology* 2009; 150 (2): 906–14.
17. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 100–7.
18. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
19. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 4: 687–91.
20. Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Womens Health* 2009; 5 (4): 413–21.
21. Farquhar C. Do uterine fibroids cause infertility and should they be removed to increase fertility? *British Med J* 2009; 338: b126.
22. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 743–51.
23. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005073.
24. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT et al. Prospective controlled study of the effects of uterine fibroids on the outcome of assisted conception treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 2411–7.
25. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3490–8.
26. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T et al. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006; 21: 2640–4.
27. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007; 22: 521–6.
28. Kuroda K, Takeuchi H, Kitade M et al. Surgery-assisted reproductive technology hybrid therapy: a reproductive procedure for an infertile woman of late reproductive age with multiple myomas. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 (4): 827–31.
29. Lery G, Hill MJ, Beall S et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 703–12.
30. Mara M, Maskova J, Fucikova Z et al. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Interv Radiol* 2008; 31: 73–85.
31. Matsuzaki S, Canis M, Darcba C et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod* 2009; 24 (12): 3180–7.
32. Metually M et al. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (Issue 1): 2–14.
33. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: 307–11.
34. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 765–70.
35. Nishino M, Togasbi K, Nakai A et al. Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomata. *Eur J Radiol* 2005; 53: 142–6.
36. Oliveira FG, Abdelmassib VG, Diamond MP et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81: 582–7.
37. Patterson-Keels LM, Selvaggi SM, Haefner HK, Randolph JF Jr. Morphologic assessment of endometrium overlying submucosal leiomyomas. *J Reprod Med* 1994; 39: 579–84.
38. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 483–91.
39. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2008. Epub ahead of print.
40. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91: 1215–23.
41. Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, Coddington CC. 3rd Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *Assist Reprod Genet* 1992; 9: 217–21.
42. Shastri SM, Schattman G, Ratushny V, Rosenwaks Z. Effects of uterine leiomyoma on outcomes of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. ASRM abstract. 2005. Poster 8.
43. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β . *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): 412–21.
44. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465–76.
45. Somigliana E, Benedictis S, Vercellini P et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011; 26: 4: 834–9.
46. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25: 418–29.
47. Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 239–42.
48. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 83: 1473–9.
49. Greco TE, Ubaldi FM. Adenomyosis and endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease are two different entities. *Reprod Biomed Online* 2008; 17 (2): 285–91.
50. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58: 1–15.
51. Wang W, Check JH, Dietterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28 (2): 86–8.
52. Yan L, Ding L, Li C et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014; 101 (3): 716–21.
53. Zaber S, Lyons D, Regan L. Successful in vitro fertilization pregnancy following magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37 (4): 370–3.
54. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 225–31.
55. Homer H, Sarıdogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94: 324–30.

Сведения об авторах

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: podzolzkova@gmail.com

Колода Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: julkol@mail.ru

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru

Кайибханова Сесния Николаевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: ksepushkek@mail.ru