

© ЦХАЙ В. Б., ГРИГОРЯН Э. С., КОСТАРЕВА О. В., БАДМАЕВА С. Ж.

УДК [618.14-006.36+618.177]-02-092-08

DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33

МИОМА МАТКИ И БЕСПЛОДИЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. Б. Цхай, Э. С. Григорян, О. В. Костарева, С. Ж. Бадмаева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. В статье проведен научный обзор литературы, посвященный одной из распространенных проблем репродуктивной гинекологии, вопросу этиологической роли миомы матки в развитии женского бесплодия. В обзор включены 36 зарубежных и 17 отечественных источников по данной теме. На основании анализа результатов современных исследований в обзоре представлены основные причины развития бесплодия в зависимости от величины и локализации миоматозных узлов. Приведены данные об эффективности хирургических и фармакологических методов терапии при миоме матки. Несмотря на многообразие исследований, посвященных бесплодию, ассоциированному с миомой матки, данная проблема до настоящего времени остается нерешенной. Установлено, что отсутствует консенсус как в отношении патогенеза заболевания, так и в выборе оптимальных методов лечения для восстановления репродуктивной функции у женщин с миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, медикаментозное лечение, миомэктомия, гистерорезектоскопия, ангиогенез, селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Цхай ВБ, Григорян ЭС, Костарева ОВ, Бадмаева СЖ. Миома матки и бесплодие: этиология, патогенез, современные принципы лечения (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(4):25-33. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33

UTERINE FIBROIDS AND INFERTILITY: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND MODERN TREATMENT PRINCIPLES (LITERATURE REVIEW)

V. B. Tskhay, E. S. Grigoryan, O. V. Kostareva, S. Z. Badmaeva

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. The article presents scientific review of literature devoted to one of the most common problems in reproductive gynecology – problem of etiological role of uterine fibroids in women's infertility. The review includes 36 foreign and 17 domestic sources on the subject. The main causes of infertility, depending on fibroids size and location, are presented in the review according to the analysis of current research. The data on the effectiveness of surgical and pharmacological therapies for uterine fibroids are given. Despite the variety of studies on infertility, associated with uterine myoma, the problem is still unsolved. It has been stated that there is no consensus both in relation to the pathogenesis of the disease and in choice of better treatment methods for reproductive function recovery in women with uterine fibrosis.

Key words: uterine fibroids, infertility, drug therapy, myomectomy, hysteroresectoscopy, angiogenesis, selective progesterone receptor modulators.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tskhay VB, Grigoryan ES, Kostareva OV, Badmaeva SZ. Uterine fibroids and infertility: etiology, pathogenesis and modern treatment principles (literature review). *Siberian Medical Review.* 2019;(4):25-33 DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33

Миома матки (ММ) – доброкачественная, мезенхимальная, гормонзависимая опухоль женской половой сферы большинства стран мира, которая диагностируется у 20-40 % женщин репродуктивного возраста [1], и занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний [2]. ММ существенно снижает качество жизни женщин, оказывая выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию. У 55 % женщин активный рост миомы матки

приводит к репродуктивным неудачам и является одной из основных причин бесплодия, при этом на долю первичного бесплодия приходится 23 %, вторичного 32 % [3].

Научные работы отечественных и зарубежных ученых содержат большой объем информации, изучающий генетику, эпидемиологию, гормональные аспекты и молекулярную биологию развития опухоли [1]. Однако нет четкого патогенетического обоснования влияния ММ

на репродуктивную функцию женщин. В настоящее время исследователями были предположены некоторые механизмы развития бесплодия у больных ММ. Некоторыми авторами высказывается мнение о развитии бесплодия у больных ММ в связи с нарушением миграции гамет и эмбрионов. Предполагается, что у больных ММ, в сочетании с бесплодием, продвижение сперматозоидов в полости матки затрудняется, как и поступление эмбриона через маточные трубы после оплодотворения, а также нарушается процесс имплантации. Считается, что деформация полости матки миоматозным узлом, нарушение физиологической сократительной активности миометрия, в том числе и появление аномальных сокращений миометрия обуславливает репродуктивные неудачи, хотя единого мнения до настоящего времени нет [4]. Миоматозные узлы, размером до 5 см и более, расположенные субмукозно, а также в области устьев маточных труб и перешейка, являются наиболее неблагоприятными [5, 6].

Еще одной причиной развития бесплодия у больных ММ, высказывающейся различными авторами, это аномальное кровоснабжение матки, застойные венозные явления, дисциркуляторные изменения. Выявлено, что при данном заболевании происходит очень сложный процесс ангиогенеза, демонстрирующий увеличение сосудистой извитости, беспорядка, аномального разветвления и наличия сосудистого тупика, все это приводит к снижению резистентности кровотока в маточных артериях и как следствие снижается кровоток и тропика эндометрия [7, 8, 9].

Не остается и без внимания авторов, вопрос о локальном воспалительном процессе в патогенезе бесплодия у больных с миомой матки. Известно, что определенную роль в нарушении имплантации могут играть воспалительные изменения эндометрия, в большей степени при субмукозной локализации узла [10, 11].

Другие авторы акцентируют свой интерес в отношении рецепторных и гормональных нарушений. Несмотря на многочисленные сведения, касающиеся механизмов возникновения бесплодия при ММ, данные о рецептивности эндометрия при бесплодии у больных с ММ

немногочисленны. Известно, что эндометрий играет ключевую роль в процессе имплантации и эффективность во многом зависит от наличия рецептивного эндометрия [12, 13].

В работе В. Rackow et al. (2005) представлены данные, в которых характеризуются основные молекулярные дефекты эндометрия у пациенток с миомой матки в период «окна имплантации». Представленные данные свидетельствуют о том, что одной из основных причин бесплодия у пациенток с миомой матки может быть изменение экспрессии НОХ-генов (гомеобоксодержащие гены) в стромальных клетках эндометрия при субмукозных и интрамуральных миоматозных узлах, вне зависимости от их размеров. В ходе работы авторы сделали вывод, что в результате снижения экспрессии генов, в миоматозных узлах образуются патологические сигнальные молекулы, влияющие на рецепторы эндометрия, и, как следствие влияющие на репродуктивные исходы [13]. Позднее в 2008, 2009 гг. Horcajadas et al. и S. Matsuzaki et al. в своих исследованиях продемонстрировали данные, свидетельствующие о том, что уровни экспрессии НОХ-гена были значительно ниже у бесплодных пациенток с ММ по сравнению со здоровыми женщинами [14, 15]. Важнейшими факторами регуляции состояния эндометрия и имплантации на сегодняшний день также является лейкоингибирующий фактор (LIF-leukemia inhibitory factor), цитокин, который опосредует «диалог» между эндометрием и эмбрионом. Данный фактор экспрессируется в поверхностном, железистом эпителии и строме эндометрия на протяжении всего менструального цикла, однако значительное повышение синтеза отмечают в среднюю и позднюю секреторную фазы. LIF и его рецепторы экспрессируются на поверхности бластоцисты перед имплантацией и в цитотрофобласте. Выработка бластоцистой рецепторов LIF способствует установлению взаимодействия между эмбрионом и эндометрием, а также стимулирует ориентацию трофобласта, необходимую для правильной адгезии бластоцисты. Некоторые исследователи считают, что в эндометрии женщин с бесплодием снижена экспрессия LIF, в среднюю секреторную фазу эндометрии [1, 12, 16, 17].

Говоря о нарушении рецептивности эндометрия у больных бесплодием в сочетании с миомой матки, следует подчеркнуть, что выявлен дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам за счет гиперэкспрессии рецепторов прогестерона и снижения уровня экспрессии рецепторов эстрогенов вплоть до их отсутствия. При множественных узлах ММ, а также узлах, деформирующих полость матки, нарушение рецептивности эндометрия наиболее выражено [18, 19].

В работе Н. В. Скляр (2009), в подгруппах фертильных и бесплодных женщин с миомой матки было выявлено следующее: основной особенностью гипофизарно-овариального статуса женщин с миомой является относительная гиперэстрогения и гипопрогестеронемия, однако пациентки с миомой матки и бесплодием отличались относительно более низким уровнем эстрадиола в предовуляторный период и более выраженной прогестероновой недостаточностью, чем фертильные женщины с миомой матки [20].

При оценке состояния метаболизма эстрогенов было отмечено, что у женщин с миомой матки снижено соотношение 2/16 гидроксистерона за счет уменьшения концентрации в моче 2-ОН-эстрогена. Показано, что у бесплодных женщин с миомой матки уровень 16-ОН-эстрогена возрастает с увеличением размеров миоматозных узлов и коррелирует с недостаточностью функции желтого тела [21].

Важная роль эстрогенов и прогестеронов в патобиологии ММ определяется сочетанным их участием в качестве своеобразных медиаторов опухолевого роста [22].

Ведение пациенток с миомой матки до настоящего времени остается нерешенной, в связи с этим данная проблема является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. Хирургический метод принято считать основным методом лечения миомы матки в репродуктивном возрасте [23, 24]. Ряд авторов предпочитают ранние реконструктивно-пластические операции при миоме матки, объясняя при этом патогенетически значимые преимущества, а именно: восстановление нарушенного гомеостаза, сохранение репродуктивной и менструальной

функций, снижение рисков самопроизвольного выкидыша, частоты преждевременных родов. В связи с этим удаление опухоли – необходимый этап подготовки пациенток к включению в программы ЭКО и ПЭ [23, 24, 25], при этом увеличивается и количество абдоминального родоразрешения [26, 27].

Согласно современной концепции, миома матки, имеющая субмукозный и интрастициальный характер роста, деформирующая полость матки, снижает частоту наступления беременности [3, 28, 6] и, следовательно, требуют удаления. Гистерорезектоскопический метод в настоящее время считают оптимальным для удаления субмукозных миоматозных узлов.

Ряд исследований, посвящённых влиянию интерстициальных и субсерозных миоматозных узлов на исход программ ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) имеют противоречивый характер.

В крупном проспективном исследовании W. Wang et al. (2001) была проведена оценка влияния интерстициальных миоматозных узлов ≤ 5 см (средний размер 2,3 см) на частоту наступления беременности и скорость имплантации после трех попыток ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида).

Результаты показали, что мелкие интерстициальные миомы снижают частоту наступления беременности на 40 %, частоту прогрессирующей беременности – на 45 %, кумулятивный коэффициент родов живым плодом – на 49 % [29]. Позднее некоторые авторы в своих исследованиях подтвердили значительное снижение наступления беременности у женщин с интерстициальными миоматозными узлами по сравнению с контрольной группой в программах ЭКО/ИКСИ [30, 31, 32].

Однако существует и ряд исследований, в которых нет доказательности в отношении негативного влияния интерстициальных узлов на эффективность лечения бесплодия [33, 34, 35]. Таким образом, необходимость проведения консервативной миомэктомии при субмукозной форме миомы матки для большинства специалистов очевидна, но формирование показаний

к консервативной миомэктомии при узлах интрамуральной локализации – предмет дискуссий.

В Российской Федерации перед планированием беременности методом ВРТ согласно п. 19 приказа Министерства здравоохранения РФ № 107н от 30 августа 2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» при проведении лапароскопии субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных миоматозных узлов выполняется гистерорезектоскопия.

Послеоперационное ведение пациенток, перенесших миомэктомию, подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев, оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 месяцев после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке [2].

Роль малоинвазивных вмешательств – эмболизации маточных артерий, дистанционной абляции миоматозных узлов под контролем МРТ (магнитно-резонансная томография) с применением ультразвуковой или радиочастотной аппаратуры — в лечении женщин с бесплодием еще недостаточно изучена.

Большой интерес вызывают последствия оперативного лечения миомы матки с точки зрения овариального резерва. Методы хирургического лечения могут непреднамеренно нарушить овариальное кровоснабжение [36, 37, 38], а значит и стероидсинтетическую функцию гонад, учитывая, что нам изначально малоизвестно состояние овариального пула при данном виде бесплодия. Поэтому изолированный вклад хирургического лечения требует тщательного анализа. В связи с этим сохраняет актуальность поиск медикаментозных методов лечения, направленных как минимум на улучшение условий для проведения операции, а как максимум, – позволяющих избежать операции. Для осуществления этой цели в клинической практике апробировались разные методы консервативной терапии.

Агонисты гонадолиберина подавляют продукцию ФСГ, ЛГ и эстрогенов, что у большинства больных через несколько месяцев приводит к прекращению менометроррагии, уменьшению объема матки и незначительному сокращению размеров узлов ММ, а также снижению объема кровопотери при последующих оперативных вмешательствах [39, 40, 41]. Однако их применение ограничено за счет развития гипозаэстрогенных состояний, нарушений минерального обмена, кратковременности курса терапии и рецидивом заболевания после отмены препарата [42, 43].

Антагонисты прогестерона (мифепристон). Доказательство роли прогестерона в развитии миомы матки позволило оценить терапевтическую эффективность средств антипрогестинового ряда или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов.

Мифепристон является синтетическим С19-норстероидом, который является мощным антагонистом прогестерона и лицензируется в большинстве стран для индукции искусственных абортов на ранних сроках беременности.

Однако исследователи выявили, что в суточных дозах от 2 до 10 мг мифепристон подавляет овуляцию, и, следовательно, может эффективно применяться в лечении миомы матки. В 1993 году впервые мифепристон был рекомендован как препарат выбора для лечения миомы матки. По данным разных авторов, исследующих наиболее эффективную дозу препарата, для лечения миомы матки варьирует от 2,5 до 50 мг/сут., курс лечения 3-6 месяцев [44, 45]. В клинических рекомендациях «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации 02.10.2015г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», препарат мифепристона зарегистрирован с дозировкой 50 мг для приема 1 раз в день.

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат) взаимодействуют с рецепторами прогестерона в миометрии, эндометрии, миоматозных узлах, и подавляет

овуляцию, при этом особо не влияют на уровень эстрогенов. К 2010 г. *in vitro* исследования показали, что улипристала ацетат оказывает антипролиферативное и проапоптотическое действие на клетки миоматозных узлов, которые могут объяснять механизмы уменьшения объема миомы матки [46].

Доказано, что действие улипристала ацетата заключается в индукции апоптоза клеток, подавлении неоангиогенеза и снижении пролиферативной и митотической активности клеток опухоли [47]. Антипролиферативная активность улипристала ацетата достигается через репрессию Bcl-2 – основного белка ингибирования апоптоза [47, 48]. Улипристала ацетат оказывает смешанное тканево-специфическое агонистическое / антагонистическое влияние на РП в миоме матки, миометрии, эндометрии и гипофизе, при этом не наблюдается побочного гипоэстрогенного эффекта [49].

В клинических исследованиях, посвященных влиянию улипристала ацетата на размеры миомы матки, наступлению и вынашиванию беременности после операции миомэктомии, лекарственный препарат рекомендован как для предоперационной подготовки, так и для медикаментозной терапии ММ у женщин репродуктивного возраста.

Значимым клиническим успехом является уменьшение миоматозных узлов в процессе терапии улипристала ацетатом. После проведенного лечения размеры узлов оставались стабильными, по крайней мере на протяжении 6 месяцев наблюдения [50].

С точки зрения восстановления репродуктивного потенциала женщины, этот показатель следует считать самым главным, так как уменьшение объема хирургического вмешательства существенно повышает шансы на последующее наступление и вынашивание беременности, без рубцов на матке после миомэктомии [50].

У 10-15 % пациенток с ММ при лечении улипристала ацетатом развивается утолщение эндометрия (по данным УЗИ или МРТ), которое регрессирует в пределах 6 мес. после окончания лечения. Выявление факта утолщения эндометрия нередко является причиной направления

биоптата из полости матки на патогистологическое исследование, в ходе которого принципиально важно проводить дифференциальный диагноз между РАЕС Progesterone receptor modulators Associated Endometrial Changes (изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона) [51] и эстрогениндуцированными изменениями, как истинной гиперплазией эндометрия [50, 52].

Таким образом, проведенный выше обзор литературы позволяет сделать следующие выводы: последнее десятилетие характеризуется ростом частоты заболеваемости миомой матки у молодых женщин, в том числе с нереализованной репродуктивной функцией, что диктует необходимость проведения тщательного обследования. Несмотря на многообразие исследований, посвященных патогенезу заболевания, все же нет единства мнений. Также недостаточно доказательной базы по восстановлению репродуктивной функции женщины, и как итог наступления беременности, как самостоятельной, так и в программах ВРТ.

Литература/References

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Белоцерковцева ЛД, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Глухов ЕЮ, Гус АИ, Доброхотова ЭА, Жордания КИ, Зайратьянц ОВ, Козаченко АВ, Киселев СИ, Коган ЕА, Кузнецова ИВ, Курашвили ЕБ, Леваков СА, Малышкина АИ, Мальцева ЛИ, Марченко ЛА, Мурватов КД, Пестрикова ТЮ, Попов АА, Самойлова АВ, Сонова ММ, Тихомиров АЛ, Ткаченко ЛВ, Урумова ЛТ, Филиппов ОС, Хашукоева АЗ, Чернуха ГЕ, Штыров СВ, Ярмолинская МЕ, Яроцкая ЕЛ, Ярмолинская МИ. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 100 с. [Adamyan LV, Andreeva EN, Artymuk NV, Belotserkovtseva LD, Bezhenar' VF, Gevorkyan MA, Glukhov EYu, Gus AI, Dobrokhotova EA, Zhordaniya KI, Zayrat'yants OV, Kozachenko AV, Kiselev SI, Kogan EA, Kuznetsova IV, Kurashvili EB, Levakov SA, Malyshkina AI, Mal'tseva LI, Marchenko LA,

- Murvato KD, Pestrikova TYu, Popov AA, Samoylova AV, Sonova MM, Tikhomirov AL, Tkachenko LV, Urumova LT, Filippov OS, Khashukoeva AZ, Chernukha GE, Shtyrov SV, Yarmolinskaya ME, Yarotskaya EL, Yarmolinskaya MI. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the management of patients. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni akademika V.I. Kulakova; 2015. 100 p. (In Russian)]
2. Хашукоева АЗ, Агаева МИ, Дугиева МЗ, Ермилова КА, Сухова ТН. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;(13):138–42. [Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Dugieva MZ, Ermilova KA, Sukhova TN. Increase the chances of pregnancy after myomectomy in art programs. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):138–42. (In Russian)]
 3. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human Reproduction Update*. 2007;(13):465–76. DOI: 10.1093/humupd/dmm013
 4. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fymromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update*. 1998;(5):520–5. DOI: 10.1093/humupd/4.5.520
 5. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Human Reproduction Update*. 1995;(1):81–90. DOI: 10.1093/humupd/1.1.81
 6. Штох ЕА, Цхай ВБ. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; (1): 22–27. [Shtoh EA, Tskhay VB. Uterine fibroids. Modern understanding of the pathogenesis and risk factors. *Siberian Medical Review*. 2015; (1): 22–27. (In Russian)]
 7. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Human Reproduction*. 2002;(17):765–70. DOI: 10.1093/humrep/17.3.765
 8. Стрижаков АН, Давыдов АИ. Клиническая трансвагинальная эхография. М.: Медицина; 1994. 183 с. [Strizhakov AN, Davydov AI. Clinical transvaginal echography. Moscow: Medicina; 1995. 183 p. (In Russian)]
 9. Арутюнян АФ. Опыт применения таргетных медикаментозных средств в профилактике рецидивов миомы матки после миомэктомии у пациенток, имеющих аденомиоз. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (5): 115. Arutyunyan AF. Experience of application of targetny medicamentous means in the prevention of the recurrence of myoma of the uterus after myomectomy at the patients having adenomyosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; (5):115. (In Russian)]
 10. Deligdish L, Lowental M. Endometrial changes associated with myoma of the uterus. *Journal of Clinical Pathology*. 1970;(23):676–80. DOI: 10.1136/jcp.23.8.676
 11. Buttram VC, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertility and Sterility*. 1981;(4):433–45. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)45789-4
 12. Кравчук ЯН, Калугина АС. Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;(6):61–7. [Kravchuk JaN, Kalugina AS. Evaluation of the receptivity of the endometrium with the help of biomarkers. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;(6):61–7. (In Russian)]
 13. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2005;(17):225–31. DOI: 10.1097/01.gco.0000169097.52848.ee
 14. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly J-L, Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Human Reproduction*. 2009;24(12):3180–7. DOI: 10.1093/humrep/dep306
 15. Horcajadas JA, Goyri E, Higón MA, Martínez-Conejero JA, Gambadauro P, García G, Meseguer M, Simón C, Pellicer A. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;(93):3490–8. DOI: 10.1210/jc.2008-0565

16. Garrido-Gomez Y, Dominguez F, Simon C. Proteomics of embryonic implantation. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010;(198):67–78. DOI: 10.1007/978-3-642-02062-9_5
17. Мартынова АЕ, Смольникова ВЮ, Демура ТА, Коган ЕА. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF А, клаудина-5. *Акушерство и гинекология*. 2013;(8):40–5. [Martynova AE, Smol'nikova VJu, Demura TA, Kogan EA. The efficacy of the IVF program in women with uterine myoma in view of endometrial-pinopodia receptor markers, LIF, VEGF A, claudine-5. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(8):40–5. (In Russian)]
18. Козаченко АВ, Ландеховский ЮД, Кондриков НИ, Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС. Особенности содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии. *Акушерство и гинекология*. 1995;(6):34–6. [Kozachenko AV, Landehovskij JuD, Kondrikov NI, Kushlinskij NE, Gershtejn ES. Features of the content of estrogen and progesterone receptors in uterine fibroids and myometrium. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;(6):34–6. (In Russian)]
19. Цхай ВВ, Штох ЕА. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;(4):42–7. [Tskhay VB, Shtoh EA. Uterine fibroids and reproductive function of women. The connection of uterine fibroids with infertility. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;(4):42–7. (In Russian)]
20. Скляр НВ, Колесникова ЛИ, Сутурина ЛВ, Шолохов ЛФ, Олифиренко ТЛ. Особенности метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и различным статусом фертильности. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2009;37(2):22–4. [Skjar NV, Kolesnikova LI, Suturina LV, Sholohov LF, Olifirenko TL. Features of estrogen metabolism in women with uterine myoma and different fertility status. *Medical Ecology. The science*. 2009;37(2):22–4. (In Russian)]
21. Сутурина ЛВ, Скляр НВ, Лабыгина АВ, Шолохов ЛФ, Коваленко ИИ. Нарушение метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и бесплодием. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2009;(1):27–30. [Suturina LV, Skjar NV, Labygina AV, Sholohov LF, Kovalenko II. Disorders of estrogen metabolism in women with uterine myoma and infertility. *Mother and Child in Kuzbass*. 2009;(1):27–30. (In Russian)]
22. Вихляева ЕМ. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпрессинформ; 2004:66–76. [Vihljaeva EM. Guide to the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. Moscow: MEDpressinform; 2004:66–76. (In Russian)]
23. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2015;42(4):163–8. DOI: 10.5653/cerm.2015.42.4.163
24. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ, Bulun SE. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human Reproduction Update*. 2015;21(1):1–12. DOI: 10.1093/humupd/dmu048
25. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012:CD003857. DOI: 10.1002/14651858.cd003857.pub3
26. Bernardi TS, Radosa MP, Weisheit A, Diebolder H, Schneider U, Schleussner E, Runnebaum IB. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;290(1):87–91. DOI: 10.1007/s00404-014-3155-2
27. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas or fertility or uterine preservation. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;121(4):856–68. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182888478
28. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertility and Sterility*. 1998;(4):687–91. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00265-9
29. 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. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4):17. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00460-x
30. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. Prospective controlled study of the effects of uterine fibroids on the outcome of assisted conception treatment. *Human Reproduction*. 2001;(16):2411–7. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2411
31. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Human Reproduction*. 2006;(21):2640–4. DOI: 10.1093/humrep/del218
32. Shastri SM, Schattman G, Ratushny V, Rosenwaks Z. Effects of uterine Leiomyoma on outcomes of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 2005;(84):154. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.375
33. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*. 2009;91(4):1215–23. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
34. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Human Reproduction*. 2007;(22):521–6. DOI: 10.1093/humrep/del370
35. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2014;101(3):716–21. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023
36. Arthur R, Kachura J, Liu G, Chan C, Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(3):240–7. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30632-0
37. Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Human Reproduction*. 2014;29(3):490–501. DOI: 10.1093/humrep/det459
38. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012: CD003857. DOI: 10.1002/14651858. CD003857.pub3
39. Тихомиров АЛ. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(5):56–60. [Tikhomirov AL. Modern principles of therapeutic treatment of uterine myomas. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(5):56–60. (In Russian)]
40. Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update*. 2005;(11):293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmi002
41. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Human Reproduction*. 2010;25(3):642–653. DOI: 10.1093/humrep/dep437
42. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(6):2192–2198. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4879
43. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function – focus on the perivascular cell. *Journal of Reproductive Immunology*. 2002;(57):81–93. DOI: 10.1016/s0165-0378(02)00008-6
44. Baird DT, Brown A, Critchley HOD, Williams AR, Lin S, Cheng L. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Human Reproduction*. 2003;(18):61–8. DOI: 10.1093/humrep/deg022
45. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2005;(12):227–33. DOI: 10.1016/j.jmig.2005.01.022
46. Кузнецова ИВ, Евсюкова ЛВ. Миома матки и фертильность. *Гинекология*. 2016;18(3):23–9. [Kuznecova IV, Evsjukova LV. Uterine fibroids and fertility. *Gynecology*. 2016;18(3):23–9/ (In Russian)]

47. Spitz AM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009;(21):318–24. DOI: 10.1097/gco.0b013e32832e07e8

48. Maruo T. Translation research in women's health: From bedside to bench and from bench to bedside. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;(109):83–4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.01.003

49. Шперлинг НВ, Венгеровский АИ, Лебедева ЯА. Клинико-фармакологическое обоснование применения улипристала ацетата в терапии миомы матки. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017;7(2):119–126. [Shperling NV, Vengerovskij AI, Lebedeva JaA. Clinico-pharmacological substantiation of the use of vilified acetate in the therapy of uterine myomas. *Krymskiy Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny*. 2017;7(2):119–126. (In Russian)]

50. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E, Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(5):409–20. DOI: 10.1056/nejmoa1103182

51. Зайратьянц ОВ. ПАЕС (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия® (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Геден Рихтер»). Руководство для врачей патологоанатомов и акушеров-гинекологов. М.: 2013:30. [Zajrat'janc OV. PAEC

(Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Changes in the endometrium associated with the modulator of the progesterone receptor. A new kind of reversible morphological changes in the endometrium in the treatment of leiomyoma of the uterus with Esmia® (vilified acetate, pharmaceutical company Gedeon Richter). Manual for physicians pathologists and obstetrician-gynecologists. Moscow: 2013: 30. (In Russian)]

52. Williams A, Glant M. PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA0 (ulipristal acetate). Pathologist's guide. Switzerland: Medical Information Service Preglem S.A. Geneva; 2012.

Сведения об авторах

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79232872134, e-mail: tchai@yandex.ru

Григорян Эвелина Саркисовна, аспирант, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135271310, e-mail: evel-na@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4872-584X

Костарева Ольга Васильевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +73912974784, e-mail: olgakostar@yandex.ru

Бадмаева Саяна Жаргаловна, аспирант, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79831505006, e-mail: happyronchik-2@mail.ru

Author information

Vitaly B. Tskhay, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79232872134, e-mail: tchai@yandex.ru

Evelina S. Grigoryan, Graduate student, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135271310, e-mail: evel-na@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4872-584X

Olga V. Kostareva, Cand.Med.Sci., Associate professor, Professor V. F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +73912974784, e-mail: olgakostar@yandex.ru

Sayana Z. Badmaeva, Graduate student, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79831505006, e-mail: happyronchik-2@mail.ru

Поступила 23.03.2018 г.

Принята к печати 09.04.2019 г.

Received 23 March 2018

Accepted for publication 09 April 2019