

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.39-17>

УДК: 6 18.3-06:6 18.14-006.36

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМ МАТКИ НА СТАДИИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Абрамян С.О.^{1,2}

¹ ЕГМУ, кафедра акушерства и гинекологии №2

² Республиканский институт перинатологии, акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья женщин

Получена: 20.03.2025, рецензирована: 15.04.2025, принята: 23.04.2025

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, фертильность, бесплодие, планирование беременности, осложнения беременности, хирургическое лечение, медикаментозное лечение.

Миома матки (ММ) является наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток тела или шейки матки [46, 80, 127, 144].

Распространенность ММ по данным различных авторов колеблется в широких пределах. Частота возникновения увеличивается с возрастом, варьируя в пределах 20–40% [45, 59]. Согласно Emma Giuliani et al. ММ поражает женщин преимущественно в репродуктивном возрасте, диагностируется у 70% белых женщин и более 80% женщин африканского происхождения в течение жизни [58].

К факторам риска развития миомы, помимо этнической принадлежности и наследственности, относятся состояния длительного воздействия высоких доз эстрогенов и/или прогестерона, в частности ранний возраст менархе [104], отсутствие родов в анамнезе, поздняя беременность, синдром поликистозных яичников, избыточный вес, ожирение, особенно у женщин в постменопаузе [147], распространенность которых растет и выше среди городского населения и женщин с высоким уровнем образования [125].

Точная причина миомы не установлена, но в возникновении могут играть роль такие факторы, как гормональные, генетические, эпигенетические и факторы внешней среды [99].

Неясен также патогенез миомы, однако он может включать в себя многоступенчатый процесс, который управляется несколькими посредниками: преобразование гладкомышечных стволовых клеток в клет-

ки-предшественники миомы под влиянием различных факторов внешней и внутренней среды. Генетические мутации, участвующие в этом процессе, могут включать точечные мутации в MED12 (кодирует субъединицу 12 медиаторного мультипротеинового комплекса РНК-полимеразы II), о которых сообщается в 45-90% миом (в зависимости от этнической принадлежности пациента), а также в других генах, кодирующих фумарат-гидратазу, белки группы AT-hook 2 высокой подвижности (HMGA2-группа белков высокой подвижности 2), коллаген типа IV альфа-5 (COL4A5) и альфа-6 (COL4A6). Хромосомные аномалии, включая рецидивирующие делеции и перестановки с участием хромосом 6p21, 7q22, 22q и 1p также могут играть свою роль. Эпигенетические мутации, участвующие в этом процессе, могут включать метилирование ДНК/РНК, модификации гистонов (могут изменить экспрессию генов подавления опухоли) и микроРНК (может способствовать пролиферации, воспалению, ангиогенезу и синтезу внеклеточного матрикса). Влияние окружающей среды, как дефицит витамина D, особенности питания, воздействие токсинов окружающей среды и т. д. в дополнение к факторам риска, также могут способствовать развитию миомы [149, 162].

В большинстве случаев ММ бессимптомна (70-80%), однако в зависимости от своего размера и расположения может сопровождаться симптомами, оказывающими серьезное негативное влияние на здоровье и качество жизни женщины. Самый распространенный клинический признак – аномальное маточное кровотечение, приводящее к снижению качества жизни и развитию анемии. Симптомы, связанные с объемом опухоли, встречаются редко и включают тазовые боли, диспареунию и дизурию. В некоторых случаях увеличение объема опухоли может вызвать сдавление мочевыводящих путей и дилатацию мочеточников, что может приводить к дисфункции почек [36].

Связь между миомой и бесплодием обсуждалась на протяжении десятилетий. Общеизвестно, что чем ближе миома к полости матки и к эндометрию, тем бо-

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.О. Абрамян

ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии №2

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2

Эл. почта: abrahamyansara@gmail.com

Тел.: (+374) 93 79 37 78

лее неблагоприятный эффект она может оказать на фертильность, снижая шансы на успешную имплантацию и беременность. Считают, что бесплодие, ассоциированное ММ, может быть в 5–10 % случаев [64] и в основном ограничивается субмукозными узлами, препятствующими имплантации оплодотворенной яйцеклетки, сдавлению и непроходимости маточных труб. Согласно Freytag D. et al. миомы могут быть единственной причиной бесплодия у 2–3% женщин [51]. При этом, однако, у африканских женщин, несмотря на широкую распространенность ММ и выраженные изменения, фертильность остается высокой, хотя беременность обычно наступает в том возрасте, когда частота миом уже довольно высока (25–35 лет). Основываясь на ограниченной доступной литературе, Don E. E. et al. предлагают и обсуждают семь основных гипотез, обосновывающих возможность снижения фертильности миомой [43].

Данные последнего систематического обзора и метаанализа показали, что даже небольшие интрамуральные миомы любой локализации связаны с более низкой фертильностью и что миомэктомия (МЭ) не улучшает исходы наступления клинической беременности [132].

На основании анализов проспективных и ретроспективных исследований было также показано неблагоприятное влияние миом на частоту наступления клинической беременности и живорождения у женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [139, 47].

С каждым годом отмечается рост частоты встречаемости ММ у женщин до 30 лет и, соответственно, увеличение числа беременных с ММ. Распространенность ММ среди беременных колеблется от 0,1% до 10,7% [39, 86, 158], а по данным Parazzini F. et al. – от 3 до 12% [123].

В большинстве случаев ММ малых размеров во время беременности бессимптомны, однако у 10–30% беременных ММ может стать причиной значимых акушерских осложнений [1], которые в основном обусловлены наличием больших миом, множественных миом, нарушением питания миом. По сравнению с женщинами без миомы, женщины с миомой имели значительно более высокий уровень самопроизвольного аборта, преждевременных родов, дородового излития околоплодных вод, аномалий сократительной деятельности матки, кесарева сечения, неправильного положения плода, предлежания плаценты, послеродового кровотечения [40, 91, 123], выворота матки и послеро-

дового сепсиса [88]. Некоторые авторы указывают на отсутствие корреляции между наличием миомы у беременных и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода, предлежанием плаценты или отслойкой плаценты [35].

Женщины с ММ, выявленной на ранних сроках беременности, имеют высокий риск развития гипертензивных расстройств [31]. В исследовании Lina Gong et al. было показано, что наличие миомы повышает риск развития преэклампсии у беременных [60], которая остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [111].

Целью данного литературного обзора стала определение влияния различных методов лечения ММ на фертильность, течение беременности и акушерские исходы. Для лечения симптоматичных миом используют хирургические, медикаментозные методы (агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ, антГнРГ), антипрогестины, лечение только прогестероном, комбинированные оральные контрацептивы, селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), левоноргестрел-рилизинг внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС) [9], антифибринолитические средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) [58] и методы интервенционной радиологии. Какой метод лечения выберет врач зависит от типа миом, от размера, расположения, количества миом, общего состояния женщин и т. д.

Миомэктомия

Хотя МЭ является эффективным методом снижения бремени миомы, сохраняя фертильность, ее нельзя считать профилактической мерой до зачатия, она должна быть индивидуальной, так как неясно, влияет ли и каким образом предыдущая МЭ на маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток и на исходы беременностей.

Хотя в некоторых исследованиях показано снижение рисков неблагоприятных исходов беременности при хирургическом лечении ММ до беременности [48, 97], в других – отмечено отсутствие преимуществ для исходов беременности [96, 108]. Поскольку число женщин, перенесших МЭ, увеличилось в последние годы в первую очередь для лечения бесплодия, значительное число женщин с предыдущей МЭ будут обращаться в акушерское отделение; и врач должен проконсультировать пациентку о рисках и возможных осложнениях [76].

Тщательная предоперационная оценка необходима для определения хирургической тактики в зависимости от размера, расположения и количества миом. Точный предоперационный диагноз покажет, осуществима ли гистероскопическая резекция или лапароскопическая МЭ, и следует ли проводить лапаротомию при множественных или больших миомах [49, 116, 164]. В настоящее время гистероскопическая МЭ является золотым стандартом хирургического лечения субмукозных миом (FIGO 0, 1- International Federation of Gynecology and Obstetrics) [27, 122].

Миомы FIGO 2 сложнее поддаются резекции и могут потребовать двухэтапного лечения, особенно если они больше 3 см в размере [116].

Наиболее распространенными осложнениями, связанными с гистероскопической МЭ, являются перфорация матки, кровотечение, инфекции и венозная интравазация [37, 73]. Поздние осложнения, такие как внутриматочные спайки, были зарегистрированы примерно в 10% случаев во время повторной гистероскопии; риск выше в случаях множественных прилежащих миом [57]. Профилактика включает введение послеоперационной внутриматочной спирали (ВМС), внутриматочных баллонов, антиадгезивных средств, геля гиалуроновой кислоты или послеоперационное лечение пероральными эстрогенами для стимуляции регенерации эндометрия [37]. Хирургические стратегии также могут позволить предотвратить образование спаек. Монополярные резектоскопы, по-видимому, увеличивают риск послеоперационных внутриматочных спаек по сравнению с биполярной резекцией фибром [154]. Однако данные относительно профилактических стратегий очень ограничены. Продолжительность заживления эндометриальной раны варьирует для разных типов гистероскопической хирургии, начиная от одного месяца после полипэктомии до трех месяцев после МЭ. Продолжительность заживления раны важна для последующего лечения бесплодия [161].

Интрамуральные и субсерозные миомы (FIGO 3 и выше) лучше всего удалять лапароскопией, роботизированной хирургией или лапаротомией. Лапароскопическая хирургия является первым выбором при отсутствии противопоказаний. Лапароскопическая МЭ считается более сложной многими хирургами-гинекологами, но ее преимущества заслуживают внимания: меньшая послеоперационная боль, более короткое пребывание в больнице, меньшая кровопотеря и более быстрое восстановление. Не было зарегистрировано никакой разницы между лапароскопическим и

абдоминальным подходом в отношении репродуктивных результатов [44]. Проблемы в хирургии включают правильное использование швов и достижение удовлетворительного гемостаза. Наиболее частыми интраоперационными осложнениями лапароскопической МЭ являются миометриальная гематома, чрезмерная кровопотеря и несчастные случаи при морцелляции [105, 152].

Противопоказаниями к лапароскопической МЭ являются множественные миомы (>4) в разных участках матки, требующие многочисленных разрезов, а также наличие интрамуральной миомы размером >10–12 см или подозрение на лейомиосаркому [161].

Субсерозные миомы, по-видимому, не влияют на результаты фертильности, а удаление не приносит пользы [126, 130].

Таким образом, в отличие от субмукозных фибром, рекомендации относительно интрамуральных фибром, которые не вызывают деформации полости матки, далеки от ясности. Нет единого мнения относительно того, следует ли удалять интрамуральные миомы у женщин с бесплодием. Многие врачи рекомендовали бы удаление интрамуральных миом, если они ≥ 5 см в диаметре. Исследование, проведенное Hart R. et al., показало более низкие показатели имплантации/беременности у женщин с большими (≥ 5 см) интрамуральными миомами [62]; авторы рекомендуют МЭ в этих случаях. Процедуру следует обсуждать индивидуально с каждым пациентом, принимая во внимание другие потенциальные состояния, такие как дисменорея или нерегулярные кровотечения.

Некоторые авторы не зарегистрировали явных преимуществ хирургического вмешательства и не рекомендуют этот подход. Однако ограничением этих исследований является то, что они не предоставляют четкой информации о размере, количестве и местоположении миом. Хотя сообщается, что интрамуральные миомы связаны с более плохими исходами беременности, женщины, перенесшие МЭ по поводу интрамуральных миом, не имели никакой пользы в отношении исходов беременности по сравнению с контрольной группой. К сожалению, исследования, посвященные этому конкретному вопросу и включенные в базу данных Кокрейна, немногочисленны и не дают точных рекомендаций [107].

Согласно Milazzo G. N. et al. разрыв матки после МЭ обычно происходит в третьем триместре или во время родов, и были выявлены некоторые связанные с этим факторы риска. Нет единого мнения относитель-

но оптимального интервала между МЭ и зачатием. Для выработки окончательных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования [108].

Систематический обзор литературы, проведенный Zita Gambacorti-Passerini et al. показал, что разрыв матки после предшествующей МЭ происходил в основном до 36-й недели и перед родами в 0,47% случаев [56].

Согласно Коо Y. J. лапароскопическую МЭ можно безопасно использовать у женщин репродуктивного возраста, желающих забеременеть. Разрыв матки возникает в редких случаях, независимо от особенностей миомы, но необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования для выяснения детального эффекта различных хирургических методик [79].

Несмотря на то, что МЭ является рекомендуемым лечением симптоматических миом среди женщин, желающих сохранить свою фертильность, показатели фертильности женщин после этой операции не изучены и не детализированы [13, 71, 93]. Исследование, проведенное Meseret Jeldu et al. выявило, что частота наступления беременности после МЭ в значительной степени зависит от возраста пациентки, количества разрезов на матке и длительности бесплодия до проведенной операции [66].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что беременность после МЭ несет риск преждевременных родов. Кроме того, женщины, перенесшие МЭ, с большей вероятностью рожали путем кесарева сечения, имели более высокую предполагаемую потерю крови при родах и нуждались в большем количестве переливаний крови. Новорожденные, рожденные от матерей с предшествующей МЭ, имели более низкий вес при рождении, вероятно, из-за более раннего гестационного возраста при родах [100]. Однако не было разницы в частоте ЗВУР или перинатальной смертности. Влияние предшествующей МЭ на раннюю потерю беременности и бесплодие требует дальнейшего изучения [108].

Как поступать с женщинами, которые имеют ММ и планируют беременность? Проведенный мною литературный обзор показал, что для оптимизации исхода беременности, субмукозные и интрамуральные ММ, деформирующие полость матки должны быть удалены [84]. Однако удаление недеформирующих полость интрамуральных миом по-прежнему является спорным.

Bulletti et al. сообщили о более высоких показателях частоты беременностей и живорождений после лапароскопической МЭ по сравнению с нехирургической группой (LBR-коэффициент живорождений =

42% против 11% соответственно) [21]. Они пришли к выводу, что хирургическое удаление больших и множественных миом привело к лучшим результатам, но были также положительные результаты у женщин с меньшими размерами миом. Campo et al. также сообщили о значительном улучшении результатов беременности после МЭ среди женщин с субсерозными или интерстициальными миомами без вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [25]. Частота родов улучшилась с 38,5% до операции до 86,2% после операции, в то время как частота выкидышей снизилась с 61,5% до 13,8% соответственно. Эти улучшения были результатом устранения вероятной причины нарушения фертильности, такой как измененная перистальтика матки и кровоснабжение.

Yoshino et al. идентифицировали пациентов с интрамуральными миомами, у которых наблюдалась усиленная перистальтика матки с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в реальном времени (сMRI) [163]. Затем они провели МЭ у всех этих пациентов. МРТ проводилась после МЭ для определения снижения маточной перистальтики, а частота беременностей оценивалась после 8 месяцев BPT. В результате у 14 из 15 пациентов нормализовалась перистальтика, 6 из них достигли беременности. Авторы также предположили, что сMRI может играть роль в отборе пациентов, которым требуется операция.

В предыдущем обсуждении мы увидели, что не все исследования с интрамуральными миомами снижают потенциал фертильности. Таким образом, размер миомы/миом может быть важен при определении того, какие миомы должны быть удалены [12]. Yan L. et al. предположили, что удаление миом 3 типа диаметром >2 см может улучшить фертильность, в то время как Benecke C. et al. пришли к выводу, что операция будет полезна для пациенток с историей неудачной беременности с интрамуральными миомами >2 см без других факторов бесплодия [11, 160]. Kolanka A. et al. сообщили, что большинство хирургов рекомендуют операцию при миомах >7 см или женщинам с несколькими неудачными циклами ЭКО [78]. Vimercati A. et al. поддержали МЭ до ЭКО при миомах >4 см [157]. Bulletti C. et al. продемонстрировали более высокий уровень успеха и частоты родов среди пациенток с интрамуральными миомами >5 см, перенесших лапароскопическую МЭ до ЭКО [22]. Частота беременностей составила 33%, а частота родов – 25% в группе МЭ, тогда как в контрольной группе – 15% и 12%, при этом существенной разницы в частоте выкидышей не

наблюдалось.

Расположение миомы важно для определения необходимости МЭ. Casini M. L. et al. сообщили, что частота беременностей после МЭ была выше во всех типах фибром по сравнению с нехирургической группой [28]. При наличии субмукозной миомы МЭ показала статистически значимое улучшение частоты беременностей. Этого не наблюдалось у пациенток с интрамуральными и субсерозными миомами, но среди этих женщин, перенесших МЭ, наблюдалась общая более высокая частота наступления беременности по сравнению с неоперированными. Кроме того, МЭ может снизить частоту выкидышей в большинстве миом и повысить шансы на оплодотворение для достижения лучших результатов беременности.

МЭ связана с хирургическими осложнениями [29, 34, 61, 157]. Есть три исследования, которые не рекомендуют МЭ как рутинное лечение бесплодных женщин с миомами. Aboulghar M. M. et al. не продемонстрировали существенной разницы в наступлении клинической беременности (сPR) между группами хирургических, нехирургических и бесплодных женщин без миом (36% против 29% против 36% соответственно) [4]. Они также не обнаружили статистически значимой разницы в сPR независимо от расстояния между миомой и эндометрием, за исключением тенденции к более высокой сPR, когда миомы находились на расстоянии >5 мм от эндометрия. Обзор Кокрейна также не обнаружил улучшения в результатах фертильности после МЭ независимо от расположения миомы [106]. Carranza-Matane B. et al. против МЭ у женщин с интрамуральными миомами независимо от размера [26]. Они призвали женщин взвесить преимущества операции против рисков.

Некоторые авторы рекомендуют хирургическое вмешательство только в таких случаях, как повторная неудача ЭКО, акушерские осложнения, связанные с миомой, привычный выкидыш [117, 146]. Обзорное исследование пришло к выводу, что нет существенной разницы в результатах фертильности между хирургическими и нехирургическими группами [131]. Хотя интрамуральные миомы снижали фертильность и увеличивали частоту выкидышей, МЭ не приводила к значительному увеличению частоты наступления клинической беременности. Они пришли к выводу, что удаление внутриматочной миомы эффективно, но удаление интрамуральных миом, недеформирующих полость матки, не приводит к значительному увеличению наступления клинической беременности

и живорождения. Хотя интрамуральные миомы, недеформирующие полость матки, значительно снижали частоту живорождения и клинической беременности, это не означает, что удаление таких миом восстановит частоту живорождения до ожидаемого уровня среди женщин без миом [151].

Поскольку МЭ можно считать большим вмешательством в случае небольших миом, а ее польза все еще остается спорной, можно ли рассмотреть нехирургические методы улучшения фертильности и акушерских исходов у пациенток с ММ?

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП)

Улипристал ацетат (УПА)— это селективный модулятор рецепторов прогестерона, являющийся синтетическим стероидом, который оказывает агонистическое и антагонистическое действие на прогестероновые рецепторы (ПР) [6, 128, 135]. Поскольку его структура похожа на прогестерон (Р4), он конкурирует за связывание с прогестероновым рецептором. Однако УПА имеет более высокую селективность к ПР, чем Р4 [69, 157]. Эта уникальная селективность делает СМРП превосходящим агНРГ, поскольку он поддерживает уровень циркулирующего эстрадиола (Е2) в диапазоне средней фолликулярной фазы, тем самым избегая побочных эффектов гипоестрогении, которые обычно наблюдаются при лечении агНРГ [15, 22, 28, 55, 114, 157]. СМРП специфически действует на гипофиз, миому и эндометрий [15, 135]. Воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, УПА снижает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), вызывая аменорею и подавляя овуляцию. Наряду с его действием на ПР эндометрия, можно контролировать меноррагию. В клетках миомы УПА действует как антагонист Р4, подавляя клеточную пролиферацию и вызывая клеточный апоптоз. Неоваскуляризацию также можно подавить, снижая ангиогенные факторы роста. Для уменьшения миомы УПА увеличивает матриксные металлопротеиназы и снижает ингибитор тканей, тем самым уменьшая отложение коллагена во внеклеточном матриксе миомы [6, 15, 114].

Помимо доказательства значительного уменьшения размера миомы, они также показали устойчивый эффект в поддержании объема миомы в течение 6 месяцев после прекращения лечения. УПА помогает увеличить расстояние между миомой и эндометрием, впоследствии восстановить анатомию матки, чтобы

позволить имплантацию эмбриона, не мешая восприимчивости эндометрия [69, 112]. УПА превосходит МЭ с точки зрения более низких рисков и осложнений с более коротким периодом ожидания зачатия. Оптимальный период ожидания зачатия после МЭ составил 9,8 месяцев, и большинство беременностей наступают в течение 2 лет, что позволяет заживить раны и улучшить перфузию матки. Этот длительный период ожидания небезопасен, особенно для бесплодных пациенток старшего возраста. С УПА пациентки могут забеременеть сразу после лечения [131, 121]. Все эти данные основаны на пациентках с миомы 2 или 3 типа. Можно ли это экстраполировать на миомы 4 типа, недеформирующие полость матки, еще предстоит подтвердить в исследованиях.

Поскольку УПА избирательно воздействует на ПР, не влияя на выработку Е2, последний вызывает пролиферацию и утолщение эндометрия. Эта модификация эндометрия известна как изменения эндометрия, связанные с модулятором ПР [4, 146, 157, 159]. Это доброкачественное и обнадеживающее состояние, поскольку оно обратимо после прекращения лечения. Обычно оно проходит в течение 6 месяцев после лечения, когда толщина и качество эндометрия восстанавливаются для имплантации бластоцисты [89, 95, 98, 117].

Сообщалось, что УПА вызвал серьезное поражение печени у нескольких пациентов [4]. Комитет по оценке рисков фармаконадзора (FDA) выпустил несколько рекомендаций по назначению УПА для поддержания его профиля безопасности.

Агонисты и антагонисты гонадотропин релизинг гормонов

аГнРГ — это нативный пептид, который регулирует выработку ФСГ и ЛГ, стимулируя яичники вырабатывать половые стероидные гормоны, такие как 17β-эстрадиол и Р4 [90].

аГнРГ действует непосредственно на гипофиз, связываясь с рецепторами ГнРГ [63]. Первоначально он увеличивает высвобождение гонадотропинов, вызывая всплеск ФСГ и ЛГ. Через 1–3 недели рецепторы ГнРГ будут десенсибилизированы и подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси вызовет снижение Е2 и Р4, тем самым — снижение роста миомы [145]. аГнРГ также действуют на рецепторы ГнРГ, экспрессируемые миомой, для снижения клеточной пролиферации [55]. Помимо снижения экспрессии нескольких факторов роста, он также снижает экспрессию ядер-

ного фактора активированных Т-клеток 5, который действует как ген гиперосмолярности [55, 114].

Во время этого процесса вода будет диффундировать из клеток миомы, вызывая сокращение миомы.

Было проведено несколько исследований для изучения влияния аГнРГ на уменьшение объема миомы. Они доказали значительное уменьшение объема миомы в течение периода лечения [19, 74, 109]. В одной из обзорных статей говорилось, что пять исследований сообщили об уменьшении размера миомы на 30–60% [52, 54, 120, 142]. Friedman A.J. et al. продемонстрировали, что 6-месячное лечение ацетатом лейпролида (3,75 мг) вызвало 36% уменьшение объема матки на 12 неделе и 45% на 24 неделе лечения [53]. Поскольку исследований для определения влияния аГнРГ на фертильность недостаточно, авторы предполагают, что значительное уменьшение объема миомы с помощью аГнРГ может уменьшить влияние миомы, вторгающейся в полость матки и впоследствии улучшить имплантацию. В исследовании, проведенном Kessel B. et al. 3 из 5 бесплодных женщин с миомой успешно забеременели, 2 из них забеременели без хирургического вмешательства [74].

В некоторых случаях аГнРГ могут использоваться перед операцией для уменьшения миомы и восстановления уровня гемоглобина у симптоматических пациентов. Однако из-за их побочных эффектов аГнРГ нельзя использовать в течение длительного времени [58].

Антагонисты окситоциновых рецепторов

Атозибан — это комбинированный антагонист окситоцина и вазопрессина V_{1A} рецепторов. Как антагонист окситоциновых рецепторов, атозибан конкурирует с окситоцином за окситоциновые рецепторы в клетках эндометрия, чтобы уменьшить сокращение эндометрия и предотвратить изгнание эмбриона во время фазы имплантации [110, 113]. Уменьшая эффект окситоцина, он будет подавлять окситоцин-индуцированную выработку простагландина и увеличивать кровоснабжение эндометрия [83, 95, 98, 118, 129]. Как антагонист вазопрессина V_{1A} , атозибан расслабляет маточные артерии и снижает систолическое артериальное давление, вследствие чего улучшается перфузия эндометрия и миометрия [89, 95, 98]. Эти антагонистические эффекты на окситоциновые и вазопрессинные рецепторы улучшают восприимчивость матки и имплантацию эмбриона.

Атозибан является специфическим для матки пре-

паратом, который оказывает немедленное и глубокое воздействие на активность матки [33, 89, 94]. Поскольку маточная контрактильность является одной из предполагаемых причин бесплодия у пациентов с миомой, атозибан может использоваться для улучшения частоты наступления беременности у таких пациентов.

Однако все исследования, проведенные с атозибаном, включали пациенток с повторными неудачами имплантации. Четыре исследования доказали значительное увеличение частоты наступления клинической беременности, живорождения и значительное снижение частоты выкидышей в группе атозибана по сравнению с группой плацебо [63, 95, 98, 145]. Два отчета о случаях продемонстрировали положительные исходы беременности после приема атозибана [89, 109]. Эти исследования также показали значительное снижение сокращений матки после атозибана [63, 89, 109]. Однако двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало незначительные изменения частоты живорождения после атозибана у женщин с повторными неудачами имплантации, включая женщин с миомой [90].

Эмболия маточных артерий (ЭМА)

ЭМА выполняется путем инъекции небольших эмболических частиц в обе маточные артерии для окклюзии питающего сосуда. Это вызовет ишемию, приводящую к некрозу клеток миомы [41]. При затруднении кровоснабжения миомы во время ЭМА будет нарушена васкуляризация всего эндометрия и миометрия [17, 138]. Считается, что ЭМА влияет на имплантацию эмбриона и трудности в сохранении беременности, что приводит к увеличению количества выкидышей. Риск аменореи и угасания функции яичников после ЭМА у молодых женщин низок. Однако существует беспокойство по поводу плохого качества ооцитов и плохой реакции на стимуляцию яичников у пациенток, перенесших ЭМА [72, 148, 155]. Две пациентки в возрасте до 40 лет, перенесшие ЭКО после ЭМА, показали низкую реакцию на стимуляцию яичников [103]. У четырех пациенток, желающих забеременеть, наступила аменорея после ЭМА, а еще одна пациентка перенесла безуспешное ЭКО [153]. В литературе описано несколько случаев внутриматочных спаек, атрофии эндометрия и свища между полостью матки и миомой после ЭМА [58, 119, 156]. У более чем 1/3 из 127 пациенток был обнаружен некроз внутриматочной ткани через 3–9 месяцев после ЭМА [102]. Это тревожное открытие может помочь объяснить высокую частоту выкидышей

у женщин после ЭМА.

Таким образом, Американский колледж акушеров и гинекологов, Общество интервенционной радиологии и Королевский колледж акушеров и гинекологов признали ЭМА как относительное противопоказание для женщин, желающих иметь детей в будущем [8, 141, 150]. Однако есть несколько исследований, сообщающих о беременности после ЭМА. Karlsen K. et al. проанализировали статьи и пришли к выводу, что 50% женщин достигли беременности после ЭМА, что ниже, чем после МЭ (78%) [70]. Частота выкидышей, по-видимому, выше после ЭМА (60%), чем после МЭ (20%).

Поскольку преимущества ЭМА для фертильности остаются спорными, а уровень доказательств, позволяющих предположить лучшие результаты беременности после ЭМА, невелик, некоторые авторы советуют, что ЭМА не должна быть выбором номер один для женщин с миомами и планами на будущую беременность [19, 50, 94].

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)-фокусированная ультразвуковая хирургия

HIFU является относительно новым неинвазивным, органосберегающим методом. За последние два десятилетия HIFU широко использовался на практике для лечения ММ. Он использует экстракорпоральный преобразователь для фокусировки высокоинтенсивных ультразвуковых лучей на целевой миоме для термической абляции опухолей без введения игл или зондов в опухоль [75, 101]. Ультразвуковые волны фокусируются на области размером всего в несколько миллиметров. В миоме это приводит к высоким температурам и к некрозу. HIFU может выполняться под контролем ультразвука (US-HIFU) или магнитно-резонансной томографии (MR-HIFU), так что миомы могут быть выборочно удалены без повреждения соседних структур. Лечение HIFU ограничивается абляцией в пределах псевдомембраны. Таким образом, происходит минимальное повреждение окружающего нормального миометрия без очевидного повреждения эластичных и коллагеновых волокон в нормальной маточной мышце, что приводит к меньшему образованию рубцовой ткани и меньшему риску гиперплазии коллагеновых волокон. Теоретически это снизит риски беременности у женщин, прошедших лечение HIFU, по сравнению с МЭ. Предыдущие исследования показали, что по сравнению с лапароскопической МЭ HIFU имеет преимущества в виде меньшего количества осложнений, более быстрого восстановления, меньшего дис-

комфорта для пациента и меньшего риска, связанного с лечением [16, 38]. Клинические исследования также подтвердили, что HIFU позволяет избежать нарушения функции яичников и побочных реакций, тем самым сохраняя способность к зачатию [30, 32, 133, 134, 136]. Этот метод требует минимальной госпитализации, не имеет хирургической раны и дает хорошее облегчение и результаты у многих пациентов [67]. HIFU является безопасным и эффективным методом лечения для пациенток с ММ, желающих забеременеть, и показывает эквивалентные результаты по показателям беременности по сравнению с лапароскопической резекцией миомы [68, 165].

Радиочастотная абляция (РЧА)

Другим вариантом лечения является РЧА как форма гипертермической абляции, использующая повышенную температуру для разрушения тканей. РЧА фибром может быть выполнена как лапароскопическая процедура. Наконечник РЧА направляется в каждую миому с одновременным лапароскопическим и ультразвуковым контролем. Ультразвук используется для проверки правильного размещения устройства в каждой фиброме [87]. В качестве альтернативы можно выполнить трансвагинальную РЧА.

Li J. S. et al. обнаружили, что объем ММ уменьшился, а симптомы значительно улучшились после лечения HIFU [92]. Частота наступления беременности после HIFU достигла 69,3%, что аналогично частоте наступления беременности (62,2–68%) после МЭ [14, 48, 140]. Почти 74% женщин забеременели в течение одного года после лечения HIFU. Спонтанная частота наступления беременности после HIFU составила 95,4%, что немного выше, чем после МЭ (64,6–88,6%) [79, 141]. Хотя частота спонтанных аборт (14,9%) после HIFU аналогична частоте после МЭ (13–24%), этот показатель все еще значительно ниже, чем при беременности с нелечеными миомами (20–46,7%) [77, 137].

Бесплодие, связанное с интрамуральными миомами, деформирующими полость матки, представляет собой сложную клиническую проблему. Миома типа 3 может иметь более высокий риск неблагоприятного исхода беременности по сравнению с миомой типа 4 [160]. Поскольку нарушение зоны соединения (JZ-junctional zone) может стать причиной субфертильности, миома типа 4a (имеется контакт с JZ) может иметь худший исход, чем миома типа 4b (нет контакта с JZ). Это будет трудно доказать в клинических исследовани-

ях, поскольку сложно визуализировать JZ и изменения ее толщины во время менструального цикла при трансвагинальном УЗИ.

Существуют множество возможных причин, по которым интрамуральные миомы влияют на фертильность. Единственной измеримой причиной, по-видимому, является увеличение маточной сократимости. К сожалению, не у всех пациенток с интрамуральными миомами наблюдается увеличение перистальтики. В настоящее время нет хорошего и недорогого метода измерения маточной сократимости. сMRI, по-видимому, является точным методом, но он дорогой [81]. Метод трансвагинального УЗИ является более дешевым методом, но он все еще очень зависим от пользователя. Необходимо разработать лучший метод для легкого и эффективного измерения сократимости матки.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что МЭ может явиться большим вмешательством для пациенток с небольшими интрамуральными миомами и не должна быть лечением первой линии. Нехирургические методы, описанные выше, могут быть альтернативой. Хотя УПА кажется обнадеживающим, это может быть вариантом для уменьшения размера миом, особенно миом типа 3 и 4a. Сжатие может отодвинуть миому от эндометриальной выстилки и JZ, тем самым улучшая частоту имплантации. Однако это должно быть сбалансировано с риском осложнений со стороны печени. аГнРГ может иметь аналогичный эффект, что и УПА, хотя это не было исследовано в клинических исследованиях. Пациентам с повышенной маточной сократимостью можно назначить атозибан, но этот вариант не изучался в клинических исследованиях. ЭМА может быть неподходящим вариантом для небольших интрамуральных миом из-за осложнений, описанных выше. HIFU является приемлемым методом для уменьшения размеров интрамуральных миом, поскольку это неинвазивная методика с очень небольшим количеством побочных эффектов. Его использование для небольших миом не изучалось в клинических исследованиях.

Таргетная терапия – перспективный метод лечения, фокусируется исключительно на клетках ММ для уменьшения опухолевых поражений с минимальным повреждением окружающих тканей, не влияя на системные гормоны или фертильность [13]. Таргетная терапия была предложена посредством локальной инъекции коллагеназы из *Clostridium histolyticum* и генной терапии для доставки разработанных вирусных векторов. Коллагеназа может растворять неор-

ганизированные внеклеточные коллагеновые волокна в ММ, а исследования, подтверждающие принцип его использования, показали значительное уменьшение размеров ММ [20, 65]. Более того, клиническое исследование фазы I с участием 15 женщин продемонстрировало безопасность и переносимость коллагеназы, полученной из *C. histolyticum* (NCT02889848). Локализованная таргетная стратегия с помощью модифицированных аденовирусных векторов [3, 115] привела к уменьшению размера опухоли и показала отсутствие аденовируса в окружающих тканях, специфичность воздействия на ММ и хороший профиль безопасности. Также использовался аденовирус, экспрессирующий преимущественно негативные эстрогенные роды (ER), и наблюдалось ингибирование роста миомы у голых мышей [5]. Магнитные наночастицы могут повысить эффективность генной терапии как против дифференцированных клеток миомы человека, так и против стволовых клеток, иницирующих опухоль. Использование локализованной нехирургической альтернативы на основе аденовируса для лечения ММ, сочетание вирусной доставки генов и нанотехнологий привели к более эффективному нацеливанию на миомы, более низкой требуемой дозе вируса и, следовательно, к общему более безопасному профилю [143]. Необходимы новые таргетные методы лечения ММ с лучшей эффективностью, особенно для афроамериканских женщин.

Наиболее частым осложнением ММ во время беременности является боль в животе, обычно вызванная дегенерацией миомы или перекрутом ножки субсерозной миомы [2]. В зависимости от срока беременности при возникновении нарушения питания в миоматозном узле чаще всего проводят консервативное лечение (постельный режим, гидратация, анальгетики) [7]. Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС) следует использовать с осторожностью, особенно в III триместре. При признаках некроза опухоли показано ее оперативное лечение — лапаротомия с определением объема операции врачебной комиссией с обязательным указанием строгих медицинских показаний и оформлением информированного согласия женщины, а также участием в операции как минимум двух врачей акушер-гинекологов, владеющих полным объемом оперативного вмешательства [82].

Увеличение объема и кровоснабжения миометрии повышает вероятность кровотечений с возможной интраоперационной гистерэктомией. Манипуляции на матке могут приводить к неблагоприятным исходам

беременности: невынашиванию (18–35%), преждевременным родам, расхождению рубца на матке, инфекционным осложнениям. Риски существенно выше при удалении субмукозных или множественных интрамуральных миом. По данным источников [82, 108], к основным показаниям для МЭ во время беременности, в настоящее время относятся: некроз миоматозного узла; перекрут ножки субсерозного узла; спонтанный разрыв дегенерировавшей миомы; стойкий болевой синдром, не поддающийся консервативному лечению в течение 72 часов; быстрый рост миомы, связанный с возможной малигнизацией; крупные миоматозные узлы, расположенные в нижнем сегменте матки и вызывающие деформацию места плацентации; крупные миоматозные узлы, вызывающие сдавление смежных органов с кишечной непроходимостью или субнепроходимостью [76]. По данным ряда авторов, выделяют также абсолютные противопоказания к МЭ во время беременности, к которым относятся интрамуральные миоматозные узлы, деформирующие полость матки или смещающие крупные сосуды [18, 24, 85]. Операцией выбора при осложненной беременности является МЭ, выполняемая лапаротомным доступом. Наиболее щадящей операцией, является энуклеация узлов миомы; она может быть произведена на любом сроке беременности (при наличии показаний), но предпочтительнее после образования и становления функции плаценты, то есть после 16 недель беременности. Энуклеации подлежат узлы, доступные для бережного вмешательства, то есть расположенные субсерозно. Попытка энуклеации интерстициальных узлов во время беременности чаще всего сопровождалась неудачами, и результаты таких операций во время беременности нельзя признать удовлетворительными. Редким, но серьезным осложнением, требующим экстренной операции, является разрыв сосудов, питающих узел ММ. Картина острого живота в этом случае обусловлена разрывом сосуда на поверхности капсулы опухоли и острым внутрибрюшным кровотечением [82]. При выполнении операции в сроке после 22 недель высоки риски начала преждевременных родов [7, 42]. По завершении операции выполняется УЗИ для оценки жизнеспособности плода. Энуклеация миомы во время беременности требует применения спазмолитиков и токолитиков. Введение препарата начинается парентерально во время операции с переходом в послеоперационном периоде на пероральное применение его в течение 12–14 дней.

Контрольное УЗИ выполняют на 4-е сутки по-

слеоперационного периода, в дальнейшем через 2 недели. Выписка осуществляется на 7–10-й день послеоперационного периода [82]. Анализ ближайших и отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций при ММ во время беременности свидетельствует об эффективности данного вмешательства. Значение этой операции определяется возможностью создания благоприятных условий для вынашивания беременности и реализации репродуктивной функции. МЭ при беременности, выполненная по строгим показаниям, позволяет сохранить репродуктивную функ-

цию, благоприятно завершить данную беременность у 80,3% беременных с ММ и у 31,2% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе [23, 10].

Таким образом, ведение беременных с ММ, безусловно, имеет свои особенности. Беременных с ММ или предшествующей МЭ следует рассматривать как группу высокого риска. На сегодняшний день имеющаяся литература противоречива в отношении доказательного лечения. Для окончательных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубова, Д.А. Кравченко С.С. Особенности течения беременности и родов у пациенток с множественными миоматозными узлами и после проведения консервативной миомэктоми. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование»(Екатеринбург, 10-12 апреля 2019): . - Екатеринбург: УГМУ, 2019, Т.1. с. 49-52.
2. Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллин Ф.И. Современные подходы к тактике ведения беременности при миоме матки. Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия Городская клиническая больница № 7, г. Казань, Россия.
3. Abdelaziz M, Sherif L, Elkhiary M, et al. Targeted adenoviral vector demonstrates enhanced efficacy for in vivo gene therapy of uterine leiomyoma. *Reprod Sci.* 2016;23(4):464-474.
4. Aboulgbar MM, Al-Inany HG, Aboulgbar MA, et al. The effect of IM fibroids on the outcome of IVF. *Middle East Fertility Society Journal* 2004;9:263-7. </jrn>.
5. Al-Hendy A, Lee EJ, Wang HQ, Copland JA. Gene therapy of uterine leiomyomas: adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5):1621-1631.
6. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biology of Reproduction* 2017;97:337-52.
7. Amangeldy L.B., Rymzhanova A.Z., Kojshybaeva N.S. Uterine myoma and pregnancy. *Eurasian Scientific Association.* 2021;2 3:141-142. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44886126.
8. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008;112:387-400.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists'Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1; 137(6):e100-e115.
10. Barinov SV, Chulovsky Yul, Mozgovoy SI, Shamina IV, Ledovskikh IO, Frikel EA. Experience in managing pregnant women in the second trimester with large uterine fibroids. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(5):54- 60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005154>.
11. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, et al. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction: a structured literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:225-30.
12. Ben-Rafael Z. Should we operate on fibroids before IVF? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* 2013;8:205-11. </jrn>.
13. Berek J. S., PJA H. Berek & Novak, s gynecology 15th ed. Tehran: Artin teb; 2012.
14. Bernardi TS, Radosa MP, Weisheit A, et al. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:87-91.
15. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, et al. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:285-92.
16. Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P, et al. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:139-45.
17. Bonduki CE, Feldner PC, Silva JD Jr, et al. Pregnancy after uterine arterial embolization. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:807-10.
18. Borghese G, Raffone A, Raimondo D, Saccone G, Travaglio A, et al. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: Evidence from randomized clinical trials. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3):308-320. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13495>.
19. Broekmans FJ, Hompes PG, Heitbrink MA, et al. Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1208-16.
20. Brunengraber LN, Jayes FL, Leppert PC. Injectable Clostridium histolyticum collagenase as a potential treatment for uterine fibroids. *Reprod Sci.* 2014;21(12):1452-1459.
21. Bulletti C, Ziegler DD, Polli V, et al. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441-5.
22. Bulletti C. Myomas, pregnancy outcomes, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84-92.
23. Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Ermolaeva E.E. Indications for myomectomy during pregnancy and outcomes. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;6:70-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.70-77>.
24. Cagan M, Tanacan A, Donmez HG, Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. The Effect of Small Size Uterine Fibroids on Pregnancy Outcomes in High-risk Pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(9):535-539. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713913>
25. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:215-9.
26. Carranza-Mamane B, Havelock J, et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:277-85.
27. Casadio P., Guasina F., Morra C., Talamo M.T., Leggieri C., Frisoni J., Seracchioli R. Hysteroscopic myomectomy: Techniques and preoperative assessment. *Minerva. Gynecol.* 2016;68:154-166.
28. Casini ML, Rossi F, Agostini R, et al. Effects of position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106-9.
29. Check JH, Choe JK, Lee G, et al. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244-8.

30. Chen J, Chen W, Zhang L, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015;27:671-6.
31. Chen, Yequna; Lin, Mengyuea; Guo, Pic; Xiao, Jiaxina; Huang, Xirua; Xu, Land; Xiong, Nianlinga; O'Gara, Mary Claree; O'Meara, Michael; Tan, Xueruia. Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *Journal of Hypertension* 39(5):p 1002-1008, May 2021. | DOI: 10.1097/HJH.0000000000002729.
32. Cheung VY, Lam TP, Jenkins CR, et al. Ovarian Reserve After Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: Preliminary Experience. *J. Obstet Gynaecol Can* 2016;38:357-61.
33. Chou PY, Wu MH, Pan HA, et al. Use of an oxytocin antagonist in in vitro fertilization-embryo transfer for women with repeated implantation failure: a retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:136-40.
34. Christopoulos G, Vismas A, Salim R, et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG* 2017;124:615-21.
35. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Mar;28(4):484-8. doi: 10.3109/14767058.2014.921675. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24803127.
36. Ciavattini et al., The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study March 2017 33(8):1-4 DOI:10.1080/09513590.2017.1302418
37. Ciebiera M., Łoziński T., Wojtyła C., Rawski W., Jakiel G. Complications in modern hysteroscopic myomectomy. *Ginekol. Pol.* 2018;89:398-404. doi: 10.5603/GPa.2018.0068.
38. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:151-61.
39. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):764-9. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00605-5. PMID: 10775744.
40. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Souza A, Reis FM. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? *Reprod Sci.* 2022 Aug;29(8):2145-2151. doi: 10.1007/s43032-021-00656-6. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34142343.
41. Czuczwar P, Stepniak A, Wrona W, et al. The influence of uterine artery embolization on ovarian reserve, fertility and pregnancy outcomes – a review of literature. *Prz Menopauzalny* 2016;15:205-9.
42. Dobrokhotova Iu.E., Danelian S.Zh., Borovkova E.I., Nagaitseva E.A., Sarakhova D.Kh., et al. Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report. *Gynecology.* 2021;23(2):448-453. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.200777>.
43. Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms. *Hum Reprod.* 2023 Nov 2;38(11):2045-2054. doi: 10.1093/humrep/dead194. PMID: 37771247; PMCID: PMC10628498.
44. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22:665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
45. Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* (2015) 131:117-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
46. El-Balat A. et al. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature // *BioMed research international.* – 2018. – T. 2018.
47. Erden M, Uyanik E, Polat M, Ozbek IY, Yarali H, Mumusoglu S. The effect of ≤6 cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2023 Jun;119(6):996-1007. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.018. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36813123.
48. Fagherazzi S., Borgato S., Bertin M., Vitagliano A., Tommasi L., Conte L. Pregnancy Outcome after Laparoscopic Myomectomy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2014; 41:375-379. doi: 10.12891/ceog19442014.
49. Falcone T., Parker W.H. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet. Gynecol.* 2013;121:856-868. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182888478.
50. Freed MM, Speis JB. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes. *Semin Reprod Med* 2010;28:235-41.
51. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 12;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455. PMID: 34441389; PMCID: PMC8391505.
52. Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1989;51:251-6
53. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, et al. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The leuprolide study group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720-5.
54. Friedman AJ, Rein MS, Harrison-Atlas D, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Fertil Steril* 1989;52:728-33.
55. Fuente E, Borrás MD, Rubio M, et al. Ulipristal acetate in myomectomy optimization in an infertile patient with giant myomas. *Case Rep Med* 2016;2016:5135780
56. Gambacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A, Berghella V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Jul;95(7):724-34. doi: 10.1111/aogs.12920. Epub 2016 May 25. PMID: 27154306.
57. Gambadauro P., Gudmundsson J., Torrejon R. Intrauterine Adhesions following Conservative Treatment of Uterine Fibroids. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012;2012:853269. doi: 10.1155/2012/853269.
58. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Apr;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102. Epub 2020 Feb 17. PMID: 31960950.
59. Go VAA, Thomas MC, Singh B, Prenatt S, Sims H, Blanck JF, et al. A systematic review of the psychosocial impact of fibroids before and after treatment. *Am J Obstet Gynecol.* (2020) 223:674-708.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.044.
60. Gong L, Liu M, Shi H, Huang Y. Uterine fibroids are associated with increased risk of pre-eclampsia: A case-control study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 18; 9:1011311. doi: 10.3389/fcvm.2022.1011311. PMID: 36330006; PMCID: PMC9623039.
61. Guven S, Kart C, Unsal MA, et al. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.
62. Hart R., Khalaf Y., Yeong C.T., Seed P., Taylor A., Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum. Reprod.* 2001;16:2411-2417. doi: 10.1093/humrep/16.11.2411.
63. Hodgson R, Bhavne Chittawar P, Farquhar C. GnRH agonists for uterine fibroids (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10. <jrn>.
64. Jacques D, Marie-Madeleine D. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: A review. *Reprod Biomed On line.* 2020;41(3):431-442. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.017>
65. Jayes FL, Liu B, Moutos FT, Kuchibhatla M, Guilak F, Leppert PC. Loss of stiffness in collagen-rich uterine fibroids after digestion with purified collagenase *Clostridium histolyticum*. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):596.e1-596.e8.
66. Jeldu M, Asres T, Arusi T, Gutulo MG. Pregnancy Rate after Myomectomy and Associated Factors among Reproductive Age Women Who Had Myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Reprod Med.* 2021 Nov 28; 2021:6680112. doi: 10.1155/2021/6680112. PMID: 34877352; PMCID: PMC8645378.
67. Jeng C.J., Ou K.Y., Long C.Y., Chuang L., Ker C.R. 500 Cases of High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablated Uterine Fibroids and Adenomyosis. *Taiwan J. Obs. Gynecol.* 2020;59:865-871. doi: 10.1016/j.tjog.2020.09.013.
68. Jiang Z., Li Q., Li W., Zhu X., Jiang J., Chen L., He S., Xue M., Ye M., Li X. A comparative analysis of pregnancy outcomes of patients with uterine fibroids after high intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy: A retrospective study. *Int. J. Hyperth.* 2021;38:79-84. doi:

- 10.1080/02656736.2021.1874547.
69. Kale AR. Ulipristal acetate for fibroids – IVF outcomes following treatment with UPA after IVF failure: series of 2 case reports. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2017;6:3177-81. </jrm>.
 70. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:13-25.
 71. Kasum M. Fertility following myomectomy. *Acta Clinica Croatica*. 2009;48(2):137-143.
 72. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:459-67.
 73. Kerkvoorde T.C., Veersema S., Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: Analysis of 1028 cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012;19:494-497. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.003.
 74. Kessel B, Liu J, Mortola J, et al. Treatment of uterine fibroids with agonist analogs of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1988;49:538-541.
 75. Kim HK, Kim D, Lee MK, et al. Three cases of complications after high-intensity focused ultrasound treatment in unmarried women. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:542-6.
 76. Kim MS, Uhm YK, Kim JY, Jee BC, Kim YB. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56: 375-381.
 77. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, et al. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
 78. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:145-52.
 79. Koo YJ, Lee JK, Lee YK, Kwak DW, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Kim TJ. Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct;22(6):1022-8. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.016. Epub 2015 May 23. PMID: 26012718.
 80. Kubik-Huch R. A. et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of leiomyomas //European radiology. – 2018. – T. 28. – №. 8. – С. 3125-3137.
 81. Kuijsters NP, Methorst WG, Kortenhorst MSQ, et al. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017;35:50-71.
 82. Kulakov V.I., Shmakov G.S. Miomjektivost i beremennost'. Moskva: Medpressinform; 2001. (In Russ.).
 83. Lan VT, Khang VN, Nhu GH, et al. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2012;25:254-60.
 84. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment—preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 Jul-Aug;12(4):308-11. doi: 10.1016/j.jmig.2005.05.014. PMID: 16036188.
 85. Lasmar RB, Lasmar BP, Moawad NS. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina*. 2022 58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>.
 86. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):630-635. doi: 10.1097/AOG.0b013e318197bbaf. PMID: 19300327; PMCID: PMC3384531.
 87. Lee B.B., Yu S.P. Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: A Review. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016;5:318-324. doi: 10.1007/s13669-016-0183-x.
 88. Lee H.J., Norwitz E.R., Shaw J. Contemporary Management of Fibroids in Pregnancy. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2010; 3:20-27.
 89. Levy G, Avilia N, Armstrong A, et al. Does the selective progesterone receptor modulator ulipristal normalize the uterine cavity in women with leiomyoma? *J Fertiliz In Vitro* 2011. DOI: 10.4172/2165-7491.1000102
 90. Lewis TD, Malik M, Britten J, et al. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int* 2018;2018:2414609
 91. Li H, Hu Z, Fan Y, Hao Y. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 May 6;24(1):345. doi: 10.1186/s12884-024-06545-5. PMID: 38710995; PMCID: PMC11071265.
 92. Li JS, Wang Y, Chen JY, et al. Pregnancy outcomes in nulliparous women after ultrasound ablation of uterine fibroids: a single central retrospective study. *Scientific Report, Chong Qing, China*, 2017.
 93. Li T., Mortimer R., Cooke I. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Human Reproduction.* 1999;14(7):1735-1740. doi: 10.1093/humrep/14.7.1735.
 94. Liang YL, Kuo TC, Hung KH, et al. Oxytocin antagonist for repeated implantation failure and delay of delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48:314-6.
 95. Lo Monte G, Piva L, Graziano A, et al. Ulipristal acetate prior to in vitro fertilization in a female patient affected by uterine fibroids: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:202-7.
 96. Loverro G., Damiani G.R., Malvasi A., Loverro M., Schonauer L.M., Muzzupapa G., Dinaro E. Myomectomy during Pregnancy: An Obstetric Overview. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2021; 73:646-653. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04676-5.
 97. Lu B., Wang Q., Yan L., Yu K., Cai Y. Analysis of Pregnancy Outcomes after Laparoscopic Myomectomy: A Retrospective Cohort Study. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022:9685585. doi: 10.1155/2022/9685585.
 98. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;102:1404-9.
 99. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 6;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483. PMID: 34445194; PMCID: PMC8395213.
 100. Mahalingam M, Hu M, Schointuch M, Szychowski JM, Harper L, Owen J, Sinkey R. Uterine myomas: effect of prior myomectomy on pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8492-8497. doi: 10.1080/14767058.2021.1984424. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34615420; PMCID: PMC10961099.
 101. Mahmoud MZ, Alkhorayef M, Alzimami KS, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in uterine fibroid treatment: review study. *Pol J Radiol* 2014;79:384-90.
 102. Mara M, Horak P, Kubinova K, et al. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization: evaluation of intrauterine findings in 127 patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:823-31.
 103. Mára M, Maskova J, Fucikova Z, et al. Remarks on embolization of uterine fibroids. *Ceska Gynekol* 2007;72:58-64.
 104. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med.* 2017; 35:2:181-189.
 105. Mettler L., Schollmeyer T., Tinelli A., Malvasi A., Alkatout I. Complications of Uterine Fibroids and Their Management, Surgical Management of Fibroids, Laparoscopy and Hysteroscopy versus Hysterectomy, Haemorrhage, Adhesions, and Complications. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012;2012:791248. doi: 10.1155/2012/791248.
 106. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003857
 107. Metwally M., Raybould G., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;1:CD003857. doi: 10.1002/14651858.CD003857.pub4.
 108. Milazzo G.N., Catalano A., Badia V., Mallozzi M., Caserta D. Myoma and Myomectomy: Poor Evidence Concern in Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43:1789-1804. doi: 10.1111/jog.13437.
 109. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med* 2000;45:481-9.
 110. Mishra V, Agarwal H, Goel S, et al. A prospective case control trial to evaluate and compare the efficacy and safety of atosiban vs placebo in IVF-ET program. *J Hum Reprod Sci* 2018;11:155-60.
 111. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet.* (2016) 387:999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7; Naderi S, Tsai SA, Khandelwal A. Hypertensive disorders of pregnancy. *Curr Atheroscler Rep.* (2017) 19:15. doi: 10.1007/s11883-017-0648-z.

112. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, et al. Successful Pregnancy after Treatment with Ulipristal Acetate for Uterine Fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:314587
113. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reprod Biomed Online* 2010;21:338-43.
114. Murad K. Spontaneous pregnancy following ulipristal acetate treatment in a woman with symptomatic uterine fibroid. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38:75-9.
115. Nair S, Curiel DT, Rajaratnam V, Thota C, Al-Hendy A. Targeting adenoviral vectors for enhanced gene therapy of uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2398-2406.
116. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M. Hysterectomy for Benign Uterine Disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016;113:242-249. doi: 10.3238/arztebl.2016.0242.
117. Nejad EST, Moini A, Amirchaghmaghi E, et al. Effect of IM uterine myoma on the outcome of ART cycles. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2007;5:65-8. </jrm>.
118. Ng EH, Li RH, Chen L, et al. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2014;29:2687-94.
119. Ogluari KS, Mohallem SV, Barrozo P, et al. A uterine cavity-myoma communication after uterine artery embolization: two case reports. *Fertil Steril* 2005;83:220-2.
120. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Non-surgical management of leiomyoma: Impact on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:239-43.
121. Orvieto R, Zilberberg E, Vanni VS, et al. A novel approach to infertility treatment of advance-age patient with prominent intramural fibroid. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:551-3.
122. Pakrashi T. New hysteroscopic techniques for submucosal uterine fibroids. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26:308-313. doi: 10.1097/GCO.000000000000076.
123. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2016) 34:74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26723475.
124. Parazzini F, Gerli S, Bianchi S., Chiaffarino F., Favilli A. Fibroids and Pregnancy. *The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module. Vol. 6. Publisher: Global Library of women's Medicine's; 2021. https://doi.org/10.3843/GLOwM.415733.*
125. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
126. Penzias A.S. Recurrent IVF failure: Other factors. *Fertil. Steril.* 2012;97:1033-1038. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.017.
127. Pérez-López F. R. et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids // *Maturitas.* – 2014. – T. 79. – №. 1. – C. 106-116.
128. Piecak K, Milart P, Wozniakowska E, et al. Ulipristal acetate as a treatment option for uterine fibroids. *Prz Menopauzalny* 2017;16:133-6.
129. Pierzynski P, Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment. *Fertil Steril* 2007;88:213. e19-22.
130. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: An updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2009;91:1215-1223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
131. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systemic review of evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
132. Pritts, Taina Laurore; Ogden, Meghan; Parker, William; *Intramural Leiomyomas and Fertility: A Systematic Review and Meta-Analysis. More Obstetrics & Gynecology.*; June 27, 2024.
133. Pron G. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15:1-86.
134. Qin J, Chen JY, Zhao WP, et al. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:273-7.
135. Rabe T, Saenger N, Elbert AD, et al. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Medical Treatment of Uterine Fibroids with a Focus on Ulipristal Acetate. *Biomed Res Int* 2018;2018:1374821
136. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010;93:199-209.
137. Radhika BH, Naik K, Shreelatha S, et al. Case series: Pregnancy Outcome in Patients with Uterine Fibroids. *J Clin Diagn Res* 2015;9:QR01-4.
138. Redecha M Jr, Mizickva M, Javorka V, et al. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: a case series. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:71-6.
139. Rikhraj K, Tan J, Taskin O, Albert AY, Yong P, Bedaiwy MA. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on Live Birth Rate in In Vitro Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Feb;29(2):210-219. doi: 10.1089/jwh.2019.7813. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821069.
140. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, et al. Fertility outcome: long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:129-34.
141. Royal College of Obstetrics & Gynaecology. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids. *RCOG* 2013.
142. Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA, et al. Placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (Leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989;74:856-62.
143. Shalaby SM, Khater MK, Perucho AM, et al. Magnetic nanoparticles as a new approach to improve the efficacy of gene therapy against differentiated human uterine fibroid cells and tumor-initiating stem cells. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1638-1648.e8.
144. Siristatidis C, Vogiatzi P, Polizou H, Fascilla FD, Bettocchi S. Leiomyomas and genomics. *Minerva Ginecol.* 2016 Jun; 68(3):274-82. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26824507.
145. Sohn GS, Cho SH, Kim YM, et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61:192-201.
146. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:834-9.
147. Sommer E.M., Balkwill A., Reeves G., Green J., Beral D.V., Coffey K., Million Women Study Collaborators Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30: 493-499.
148. Spies JB, Roth AR, Gonsalves SM, et al. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:437-42.
149. Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology (Bethesda).* 2022 Jan 1;37(1):16-27. doi: 10.1152/physiol.00013.2021. PMID: 34964688; PMCID: PMC8742728.
150. Stokes LS, Wallace MJ, Godwin RB, et al. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1153-63.
151. Sunkara SK, Khairy M. 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.
152. Tanos V., Berry K.E., Frist M., Campo R., DeWilde R.L. Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:8250952. doi: 10.1155/2018/8250952.
153. Torre A, Paillusson B, Fain V, et al. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014;29:490-501.
154. Touboul C., Fernandez H., Deffieux X., Berry R., Frydman R., Gervaise A. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertil. Steril.* 2009;92:1690-1693. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.108.
155. Tropeano G, Di Stasi C, Litwick K, et al. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertil Steril* 2004;81:1055-61.
156. Tropeano G, Litwicka K, Di Stasi C, et al. Permanent amenorrhea associated with endometrial atrophy after uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:132-5.

157. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15:686-91.

158. Wang H.-M., Tian Y.-C., Xue Z.-F., Zhang Y., Dai Y.-M. Associations between Uterine Fibroids and Obstetric Outcomes in Twin Pregnancies. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 135:22–27. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.013.

159. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, et al. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:556-69.

160. Yan L, Yu Q, Zhang YN, et al. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2018;109:817-822.e2.

161. Yang J.H., Chen M.J., Chen C.D., Chen S.U., Ho H.N., Yang Y.S. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil. Steril.* 2013;99:2092–2096. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.137.

162. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):678-719. doi: 10.1210/edrv/bnac039. Erratum in: *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):761. doi: 10.1210/edrv/bnac007. Erratum in: *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):762. doi: 10.1210/edrv/bnac006. PMID: 34741454; PMCID: PMC9277653.

163. Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, et al. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increase pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:63-7.

164. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016;34:66–73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.

165. Zou M., Chen L., Wu C., Hu C., Xiong Y. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *BJOG.* 2017;124:30–35. doi: 10.1111/1471-0528.14742.

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ԱՐԳԱՆԴԻ ՄԻՈՄԱՅԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԵՐԱՆԱԿՆԵՐԸ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՆՐԱ ՊԼԱՆԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Աբրահամյան Ա.Յ.^{1,2}

¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

² Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ

Բանալի բառեր՝ արգանդի միոմա, միոմեկտոմիա, պտղաբերություն, անպտղություն, հղիության պլանավորում, հղիության բարդություններ, վիրաբուժական բուժում, դեղորայքային բուժում:

Արգանդի միոման կոնքի ամենատարածված մոնոկլոնալ բարորակ ուռուցքն է, որն առաջանում է արգանդի մարմնի և պարանոցի հարթ մկանային բջիջներից: Շատ դեպքերում արգանդի միոման անախտանիշ է (70-80%), բայց պայմանավորված չափով և տեղակայմամբ կարող է առաջացնել ախտանիշներ, որոնք լուրջ ազդեցություն ունեն կնոջ առողջության և կյանքի որակի վրա: Արգանդի միոմայի և անպտղության կապը քննարկվել է տասնամյակներ շարունակ: Ընդհանրապես ընդունված է, որ որքան մոտ է միոման արգանդի խոռոչին և Էնդոմետրիումին, այնքան ավելի բացասական ազդեցություն կարող է ունենալ պտղաբերության վրա՝ նվազեցնելով հաջող իմպլանտացիայի և հղիության հնարավորությունները:

Արգանդի միոմայի տարածվածությունը հղիների շրջանում տատանվում է 3-12%-ի սահմաններում, իսկ հղիների 10-30%-ի դեպքում այն կարող է առաջացնել մանկաբարձական զգալի բարդություններ:

Ախտանշանային միոմաները բուժվում են վիրաբուժական, դեղորայքային և ինտերվենցիոն ռադիոլոգիայի մեթոդներով:

Բուժման եղանակի ընտրությունը պայմանավորված է միոմայի տեսակով, չափով, տեղակայմամբ, քանակով, կանանց ընդհանուր վիճակով և այլն:

Հղիության ելքերը օպտիմալացնելու համար պետք է հեռացվեն ենթալորձային և ներպատային արգանդի միոմաները, որոնք ձևախախտում են արգանդի խոռոչը: Այնուամենայնիվ, հակասական է խոռոչը չդեֆորմացնող ներպատային միոմաների վարումը: Չնայած միոմեկտոմիան արդյունավետ մեթոդ է՝ նվազեցնելու միոմայի ծանրաբեռնվածությունը՝ միաժամանակ պահպանելով պտղաբերությունը, այնուամենայնիվ այն չի կարող դիտարկվել որպես կանխարգելիչ միջոց նախքան բեղմնավորումը և պետք է անհատակա-նացվի, քանի որ պարզ չէ՝ արդյոք և ինչպես է կատարված միոմեկտոմիան ազդում արգանդային և պտղի արյան հոսքի և հղիության ելքերի վրա:

Այսպիսով, արգանդի միոմա ունեցող և անամեզում միոմեկտոմիա տարած հղիները պետք է դիտարկվեն որպես բարձր ռիսկային խումբ: Մինչ օրս ապացույցների վրա հիմնված բուժման վերաբերյալ տվյալները հակասական են, և վարման պլանը օպտիմալացնելու համար անհրաժեշտ է կատարել հետազոտություններ:

SUMMARY

METHODS OF TREATING UTERINE FIBROIDS DURING PREGNANCY AND ITS PLANNING

Abrahamyan S.H.^{1,2}

¹YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

²Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology

Keywords: *uterine fibroids, myomectomy, fertility, infertility, pregnancy planning, pregnancy complications, surgical treatment, drug treatment.*

Uterine myoma is the most common monoclonal benign tumour of the pelvis, originating from the smooth muscle cells of the uterine body and cervix. In many cases (70-80%), uterine myoma is asymptomatic, but depending on its size and location, it can cause symptoms that significantly impact a woman's health and quality of life. The connection between uterine myoma and infertility has been discussed for decades. It is generally accepted that the closer the myoma is to the uterine cavity and endometrium, the more negative is its effect on fertility, reducing the chances of successful implantation and pregnancy.

The prevalence of uterine myoma in pregnant women ranges from 3% to 12%, and in 10-30% of cases, it can cause significant obstetric complications. Given the negative impact of uterine myoma on fertility and pregnancy outcomes, the question arises: how should women prepare for a planned pregnancy?

Symptomatic myomas are treated using surgical, pharmacological and interventional radiology methods. The choice of treatment depends on the type, size, location, and number of myomas, as well as the overall condition of the woman.

To optimize pregnancy outcomes, submucosal and intramural myomas that deform the uterine cavity should be removed. However, the management of non-cavity-deforming intramural myomas remains controversial. Although myomectomy is an effective method for reducing the burden of myomas while preserving fertility, it cannot be considered a preventive measure before conception and should be individualized, as it is unclear whether and how myomectomy affects uterine and foetus blood flow and pregnancy outcomes.

Thus, pregnant women with uterine myoma and those with a history of myomectomy should be considered a high-risk group. To date, evidence-based treatment data are contradictory, and further research is needed to optimize its management plans.