

© Коллектив авторов, 2016

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ<sup>1</sup>, Э.В. КОМЛИЧЕНКО<sup>2</sup>, М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ<sup>3</sup>, А.Г. ДЕДУЛЬ<sup>2</sup>, Т.С. ШЕВЕЛЕВА<sup>1</sup>,  
А.В. МАЛУШКО<sup>2</sup>, Е.А. КАЛИНИНА<sup>2</sup>, Т.М. ЗУБАРЕВА<sup>4</sup>, З.Х. ГАМЗАТОВА<sup>4</sup>, А.А. КОНДРАТЬЕВ<sup>1</sup>

## ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России<sup>2</sup>Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета, Россия<sup>3</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup>Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

*Миома матки (ММ) – наиболее распространенное доброкачественное новообразование матки и встречается у 20–40% женщин репродуктивного возраста, при этом существенно снижает репродуктивную функцию женщин. ММ до сих пор лечится в основном хирургическим путем и является наиболее частой причиной гистерэктомии.*

**Материал и методы.** В исследование включены 234 пациентки 29–45 лет с симптомной ММ, планирующие беременность, получавшие препарат группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов улипристал ацетат 5 мг в течение 3 месяцев. Женщинам планировалось хирургическое лечение.

**Результаты исследования.** У 141 (60,3%) женщины в течение 7–9 дней наступила аменорея. После лечения отмечилось отчетливое уменьшение анемии (легкой степени – у 108 (46,2%) женщин, нормальный уровень гемоглобина – у 126 (53,8%) женщин,  $p > 0,05$ ). Среднее значение уменьшения размеров матки составило 30,7% (минимальное – 8%, с 425 до 391 см<sup>3</sup>, максимальное – 78%, с 1282 до 282 см<sup>3</sup>); ММ – на 27,8% (минимальное – 12%, с 285 до 251 см<sup>3</sup>, максимальное 55%, с 949 до 427 см<sup>3</sup>). У 54 (23,1%) женщин размеры матки и миоматозных узлов не изменились. 216 (92,3%) пациенткам была успешно произведена лапароскопия, миомэктомия. У 18 (7,7%) пациенток после окончания курса лечения удалось избежать оперативного лечения,  $p > 0,05$ .

**Заключение.** Инновационный подход в использовании улипристал ацетата привел к существенному регрессу ММ, что позволило провести хирургическое лечение с минимальным воздействием на полость матки и улучшить репродуктивный прогноз.

**Ключевые слова:** миома матки, бесплодие, гормональная терапия, улипристала ацетат, эпигенетика, лапароскопия, миомэктомия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И., Дедюль А.Г., Шевелева Т.С., Малушко А.В., Калинина Е.А., Зубарева Т.М., Гамзатова З.Х., Кондратьев А.А. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2016; 1:

V.F. BEZHENAR<sup>1</sup>, E.V. KOMLICHENKO<sup>2</sup>, M.I. YARMOLINSKAYA<sup>3</sup>, A.G. DEDUL<sup>2</sup>, T.S. SHEVELEVA<sup>1</sup>,  
A.V. MALUSHKO<sup>2</sup>, E.A. KALININA<sup>2</sup>, T.M. ZUBAREVA<sup>4</sup>, Z.Kh. GAMZATOVA<sup>4</sup>, A.A. KONDRATYEV<sup>1</sup>

## INNOVATIVE APPROACHES TO REPRODUCTIVE FUNCTION RECOVERY IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

<sup>1</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg 197022, Lev Tolstoy str. 6-8, Russia<sup>2</sup>University Clinic, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg 198103, Fontanka Embankment 154, Russia<sup>3</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint-Petersburg 199034, Mendeleevskaya line 154, Russia<sup>4</sup>V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

*Uterine myoma (UM) is the most common benign tumor of the uterus and it occurs in 20–40% of reproductive-aged women, which substantially diminishes female reproductive function. UM has been still treated surgically so far and it is the most common reason for hysterectomy.*

**Subjects and methods.** The study included 234 patients aged 29–45 years with symptomatic UM who planned pregnancy and received the selective progesterone receptor modulator ulipristal acetate 5 mg for 3 months. Surgical treatment was planned for the women.

**Results.** In 141 (60.3%) women, amenorrhea occurred during 7–9 days. After treatment, there was an obvious reduction in anemia (mild anemia in 108 (46.2%) women; a normal hemoglobin level in 126 (53.8%) women;

$p > 0.05$ ). The mean decrease in uterine sizes was 30.7% (minimum 8% from 425 to 391 cm<sup>3</sup>; maximum 78%, from 1282 to 282 cm<sup>3</sup>); UM was reduced by 27.8% (minimum 12%, from 285 to 251 cm<sup>3</sup>; maximum 55%, from 949 to 427 cm<sup>3</sup>). In 54 (23.1%) women, the sizes of the uterus and myomatous nodules were unchanged. Laparoscopy, myomectomy were successfully performed in 216 (92.3%) patients. Surgery could be avoided in 18 (7.7%) patients after cycle therapy ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The innovative approach to using ulipristal acetate led to substantial UM regression, which permitted surgical treatment with a minimal impact on the uterine cavity, improving a reproductive prognosis.

**Key words:** uterine myoma, infertility, hormone therapy, ulipristal acetate, epigenetics, laparoscopy, myomectomy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Bezhengar V.F., Komlichenko E.V., Yarmolinskaya M.I., Dedul A.G., Sheveleva T.S., Malushko A.V., Kalinina E.A., Zubareva T.M., Gamzatova Z.Kh., Kondratyev A.A. Innovative approaches to reproductive function recovery in patients with uterine myoma. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (1): (in Russian)

Миома матки (ММ) представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Опухоль развивается из одной единственной аномальной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобретает способность нерегулируемого роста [1]. Согласно современным данным, ММ встречается в популяции у 20–40% женщин репродуктивного возраста, среди которых в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3–7,8% женщин [2, 3]. ММ часто оказывает влияние на репродуктивную функцию женщин. Так, например, при субмукозной или перешеечной локализациях узла миомы возможно нарушение транспорта и миграции сперматозоидов [4]; крупные интралигаментарные узлы (более 4–5 см), субмукозные узлы и/или узлы с локализацией в области трубных углов матки приводят к нарушению транспорта яйцеклетки [5]; а повышенная и/или нарушенная сократительная активность миометрия при больших интрамуральных узлах или при множественной миоме способствуют нарушению имплантации и транспорта эмбриона [6–8].

Таким образом, ММ следует относить к гинекологическим заболеваниям, способствующим женскому бесплодию. Так, например, согласно обзору J. Donnez (2002), частота наступления спонтанной беременности после миомэктомии за период 1988–2001 гг. после гистерорезектоскопии составила 45% (95% ДИ 40–50); миомэктомии при лапаротомии и лапароскопии – 49% (95% ДИ 46–52%) [5]. Важно подчеркнуть, что по данным R. Seracchioli и соавт. (2000) при удалении узла (-ов) ММ, эффективность восстановления репродуктивной функции после оперативного лечения достоверно не зависит от хирургического доступа (эндоскопического или лапаротомного) [9]. При этом, согласно данным литературы, в Европе более 300 тыс. оперативных вмешательств в гинекологии связаны именно с ММ [3]. Годовые экономические затраты этих опухолей в мире составляют от \$ 5,9 млрд до \$ 34,4 млрд [10].

### Новые взгляды на патогенез ММ

Высокая распространенность ММ среди женского населения требует изучения тонких патогенетических механизмов с целью поиска универсального

ответа на все выявленные факторы риска, прогрессии этой опухоли, а также разработки оптимальных методов лечения без активного использования оперативного вмешательства с целью сохранения репродуктивной функции у пациенток.

Известно, что важнейшими регуляторами роста миомы являются стероидные гормоны яичника (эстрогены и прогестерон), факторы роста и ангиогенные факторы, процесс апоптоза, наследственные факторы [11].

Генетические исследования позволили выявить опухолеспецифические изменения кариотипа в ткани не всех миоматозных узлов, а лишь в 50% случаев [12]. При этом ключевой задачей стал поиск ответа на вопрос о первичности хромосомных отклонений в ткани миомы. Наиболее часто аберрации затрагивают хромосомы 6, 7, 12 и 14. Однако хромосомные аберрации возникают вторично под воздействием многочисленных эпигенетических факторов [13], которые могут приводить к изменениям генов, регулирующих основные физиологические процессы в миоцитах. Условия внешней среды способны «включать» и «выключать» гены.

Также следует отметить, что рассматриваются и другие молекулярные пути патогенеза ММ. Прежде всего, это относится к гену мембранного белка CD4 и его медиатору гену CD24ST, которые активно экспрессируются в ткани миомы, а также к гену фумаразы (FH) [14].

Дальнейший прогресс в понимании механизмов патогенеза миомы может быть достигнут путем изучения профилей экспрессии генов-кандидатов, механизмов их регуляции.

### Методы лечения ММ

В настоящее время используются следующие методы лечения ММ: хирургические, радиологические и медикаментозные. Хирургические вмешательства занимают лидирующие позиции [5, 15, 16].

В последнее время появились инновационные хирургические и нехирургические подходы в лечении заболевания, включая миомэктомию лапароскопическим (в том числе робот-ассистированным) доступом, миомэктомию при гистероскопии, эмболизацию маточных артерий, проводимые под радиологическим или ультразвуковым контролем [17–19].

Выбор хирургического доступа зависит зачастую не только от локализации, размеров и количества миоматозных узлов, но и от оснащения соответствующего медицинского учреждения, а также уровня профессиональной подготовки специалиста.

Гистерорезектоскопические операции возможны при субмукозном расположении узла (тип 0 или 1) [20].

Гистероскопическая миомэктомия является эффективной в контроле кровотечений [21, 22]. В отношении результатов гистерорезектоскопии для репродуктивной функции большинство доступных исследований были ретроспективными и поэтому не позволяют сделать однозначный вывод [23, 24]. Несмотря на это, две работы сообщали о частоте наступления беременности после гистерорезектоскопии 16,7–76,9% со средним показателем 45% [5, 25].

Лапароскопическая миомэктомия является наименее инвазивной хирургической процедурой, с минимальными интраоперационными и послеоперационными осложнениями, а также с коротким периодом госпитализации и реабилитации.

Лапаротомная миомэктомия показана в случаях множественной ММ, локализованной на участках, труднодоступных при использовании методов лапароскопии, например, на задней стенке матки, возле шейки матки или между придатками. По мнению D.T. Rein и соавт. (2009) миому матки с диаметром одного узла более 10 см или при наличии более 5 узлов размерами более 4–5 см следует удалять с использованием лапаротомии [26].

Робот-ассистированная миомэктомия помогает усовершенствовать современную лапароскопическую технику, конвертировать открытую хирургию в минимально инвазивную.

Исследования, сравнивающие репродуктивные исходы после лапароскопической или абдоминальной миомэктомии (путем мини-лапаротомии), не показали статистически значимой разницы [5, 27–30].

Органосохраняющая миомэктомия является оптимальным методом, если пациентка не реализовала свои репродуктивные планы или если миома представляется технически не сложной. В этих случаях эмболизация маточной артерии не является методом выбора [31].

Несмотря на совершенствование хирургических техник, беременность наступает в одинаковом проценте случаев.

Существует мнение, что терапевтические подходы к лечению ММ незаслуженно забыты. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что при своевременном выявлении молекулярно-биологических рисков и правильно проводимых терапевтических и профилактических мероприятиях можно отсрочить реализацию генетически заложенной проблемы на 10–15 лет. Это огромный срок, позволяющий реализовать репродуктивную функцию, после чего возможно применение и хирургических, в том числе более радикальных методов лечения.

Данные фундаментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что прогестерон и рецепторы прогестерона играют важную роль в увеличении размеров ММ [32].

Прогестагены влияют на деление клеток, апоптоз, маточный кровоток или оказывают косвенное влияние на уменьшение секреции эстрогенов и прогестерона посредством центрального гипоталамо-гипофизарного ингибирования [33].

Так известно, что левоноргестрел-рилизинг внутриматочная система (ВМС) приводит к контролю кровотечений у некоторых пациенток, однако исследования исключили пациенток с патологией полости матки, обусловленной субмукозными миомами [34]. Этот метод может использоваться для лечения миомы, которая деформирует полость матки, однако они могут и усилить менструальные кровотечения; при этом частота экспульсии ВМС у женщин с симптомами ММ выше, чем у женщин без таковых и, кроме того, относительно действия на рост ММ высказываются противоречивые мнения [35]. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что левоноргестрел-рилизинг ВМС помогает избежать гистерэктомии в случае идиопатической гиперменореи [36–38].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) относятся к числу наиболее эффективных фармакологических видов лечения ММ [39–42]. Еще в 1983 году M. Filicori и соавт. первыми показали, что агонисты ГнРГ уменьшают размеры ММ у крыс.

В 2010 г. в странах Евросоюза появился инновационный препарат – улипристала ацетат, изменивший подходы к терапии ММ. Препарат относится к группе синтетических селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и характеризуется тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом.

Роль прогестерона в пролиферации ММ обусловила повышение интереса к модуляции его так называемых сигнальных путей. Результаты небольших базовых исследований и неконтролируемых исследований с применением селективных модуляторов рецепторов прогестерона, таких как азопризил, мифепристон, телапристон и улипристала ацетат, подтверждают возможное использование данных лекарственных субстанций для лечения ММ [37–39].

Возможность применения модулятора рецепторов прогестерона, улипристала ацетата, который приводит к аменорее и уменьшению объема ММ, расширила диапазон индивидуального и, что самое главное, органосохраняющего лечения.

Особого внимания заслуживают данные многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PEARL I (PGL4001 (Ulipristal Acetate) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata). Исследование проводилось для определения влияния терапии улипристала ацетатом в дозировках 5 и 10 мг в сутки на маточные кровотечения и объем узлов у женщин с симптоматическими миомами, у которых планировалось хирургическое лечение. Пациентки были рандомизированы в группы в соотношении 2:2:1, одна группа получала 5 мг улипристала ацетата в сутки, другая 10 мг улипристала ацетата в сутки и третья – плацебо. Результаты исследования PEARL I, позволили выявить, что

действие улипристала ацетата в дозировке 5 мг в сутки в течение 3 месяцев характеризовалось следующими эффектами [2]:

- контроль над маточными кровотечениями (достигнут у 91% пациенток, получавших 5 мг улипристала ацетата по сравнению с 19% пациенток, получавших плацебо);
- статистически и клинически значимое уменьшение объема миом в обеих группах улипристала ацетата по сравнению с группой плацебо;
- быстрый контроль над кровотечением (на 8-й день — более чем у 75% пациенток, получавших улипристала ацетат, по сравнению с 6% пациенток, получавших плацебо);
- повышение уровня гемоглобина и гематокрита (значительно выше в обеих группах улипристала ацетата по сравнению с группой плацебо);
- уменьшение выраженности боли (в особенности умеренной или выраженной степени боли по данным опросника МакГилла);
- аменорея через 4 недели приема (отмечалась у большинства пациенток, получавших улипристала ацетат, и лишь у незначительного числа пациенток в группе плацебо);
- аменорея была достигнута в первые 10 дней у 50% пациенток в группе получавших 5 мг улипристала ацетата;
- менструации появились в среднем через 30 дней после окончания лечения улипристала ацетатом [2].

## Материал и методы исследования

В статистический анализ включены 234 пациентки с ММ, проходившие обследование и лечение в нескольких центрах Санкт-Петербурга. Многоцентровое исследование проведено на базе клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; университетской клиники Санкт-Петербургского государственного университета и НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта в период с октября 2013 г. по март 2015 г.

В исследование были включены 234 женщины в возрасте 29–45 лет (средний возраст  $35,9 \pm 2,2$  года) с различными формами лейомиомы матки, среди которых имелись узлы с интрамуральной (84 пациентки — 35,9%), интрамурально-субсерозной (114 пациенток — 48,7%), интрамурально-субмукозной (36 пациенток — 15,4%) локализацией,  $p > 0,05$ . Размер доминирующего узла при этом варьировал от 4 до 9 см. Клинические проявления ММ выражались в циклических маточных кровотечениях со снижением уровня гемоглобина в крови максимум до 67 г/л, а также ростом миоматозных узлов более 2 см в год.

При этом показатели гемоглобина составили: более 120 г/л — 48 (20,5%) женщин; анемия легкой степени (90–120 г/л) — 105 (44,9%) женщин; анемия средней степени (70–90 г/л) — 72 (30,8%) женщин; анемия тяжелой степени (менее 70 г/л) — 9 (3,8%) женщин,  $p > 0,05$ .

Всем пациенткам планировалось органосохраняющее хирургическое лечение, учитывая заинтересованность женщин в будущей беременности.

В исследование не вошли пациентки с сочетанными заболеваниями женской половой системы и сопутствующей соматической патологией, являющейся противопоказанием к проведению хирургического лечения лапароскопическим доступом.

Все женщины прошли курс предоперационного лечения улипристала ацетатом 5 мг в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки в течение 3 месяцев. Пациентки с анемией одновременно с приемом улипристала ацетата 5 мг получали пероральные формы препаратов железа.

Всем женщинам перед началом курса терапии улипристала ацетатом, а также после окончания лечения проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза с целью оценки локализации, количества и размеров миоматозных узлов. Также, до и после курса терапии осуществлялась пайпель-биопсия эндометрия для исключения патологических процессов слизистой полости матки.

## Результаты исследования и их обсуждение

У 141 (60,3%) женщин с момента начала лечения в течение 7–9 дней наступила аменорея. У 39 (16,7%) сохранялись умеренные менструации после окончания приема 1 упаковки препарата, у 33 (14,1%) — после окончания приема 2 упаковки улипристала ацетата. На протяжении всего лечения менструации не прекратились у 6 (2,6%) женщин,  $p > 0,05$ .

После окончания курса лечения отмечилось отчетливое уменьшение выраженности анемии: анемия легкой степени — у 108 (46,2%) женщин, нормальный уровень гемоглобина — у 126 (53,8%) женщин,  $p > 0,05$ .

После окончания трехмесячного курса лечения улипристала ацетатом была оценена динамика уменьшения размеров матки и миоматозных узлов. Среднее значение уменьшения размеров матки составило 30,7% (минимальное — 8%, с 425 до 391 см<sup>3</sup>, максимальное — 78%, с 1282 до 282 см<sup>3</sup>); ММ — на 27,8% (минимальное — 12%, с 285 до 251 см<sup>3</sup>, максимальное 55%, с 949 до 427 см<sup>3</sup>),  $p > 0,05$ . У 54 (23,1%) женщин размеры матки и миоматозных узлов остались прежними, при этом существенного их роста также отмечено не было,  $p > 0,05$ .

По результатам пайпель-биопсии эндометрия после окончания лечения улипристала ацетатом у 156 (66,7%) пациенток были зафиксированы доброкачественные и обратимые изменения в эндометрии, обозначаемые как РАЕС,  $p > 0,05$ .

В течение 1 месяца после завершения терапии улипристала ацетатом 5 мг 216 пациенткам (92,3%) было успешно произведено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме лапароскопии, миомэктомии. Во время самого оперативного вмешательства, а также в послеоперационном периоде технических трудностей и осложнений отмечено не было. У 18 (7,7%) пациенток после окончания курса лечения удалось избежать оперативного лечения в связи с

уменьшением размеров миомы матки, значительным уменьшением или отсутствием деформации полости матки и маточных кровотечений, нормальными показателями гемоглобина. Однако, в настоящее время у нас пока нет возможности провести оценку отдаленных результатов динамики регресса ММ и ее клинических симптомов без проведенного оперативного лечения, что требует дальнейшего исследования.

## Заключение

Современные возможности позволяют персонализировать лечение ММ у каждой пациентки в соответствии с особенностями метаболических процессов организма, эпигенетическими факторами. Наиболее позитивное впечатление по результатам проведенного исследования сложилось от применения препарата группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов – улипристала ацетата у больных с компретированной узлами миомы полостью матки при наличии узлов типа G1-2.

Использование препаратов группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов привело к существенному регрессу ММ, но, самое главное, уменьшение размеров миомаатозных узлов, формирование отчетливой капсулы для интрамуральных узлов миомы позволило проводить хирургическое лечение с минимальным воздействием на полость матки, что существенно улучшает репродуктивный прогноз и процессы репарации стенки матки в послеоперационном периоде. Таким образом, нам представляется, что использование препаратов группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в качестве предоперационной подготовки у больных с ММ целесообразно у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность или преодолевающих бесплодие.

Принимая за основу, что ММ – не хирургическое заболевание, дальнейший инновационный поиск в современной фармакологии позволяет разрабатывать препараты, которые смогут вызвать медикаментозный регресс миомы и улучшить репродуктивный потенциал.

Учитывая высокую частоту и рост заболеваемости ММ у молодых женщин репродуктивного возраста, существует необходимость в проведении дальнейших глубоких исследований и переходе к персонализированному подходу в лечении ММ, используя инновационные методы.

## Литература

1. *Mario T.* Translational research in women's health: from bedside to bench and from bench to bedside. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010; 109(2): 83-4.
2. *Donnez J., Tatarchuk T.T., Bouchard P., Puscasiu L., Nataliya F., Zakharenko N.F., Ivanova T.* et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(5): 409-20.
3. *Duhan N., Sirohriwal D.* Uterine myomas revisited. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 152(2): 119-25.
4. *Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P., Dozortsev D., Melo N.R., Abdelmassih R.* Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 2004; 81(3): 582-7.
5. *Donnez J., Jadoul P.* What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum. Reprod.* 2002; 17(6): 1424-30.
6. *Donnez J., Pirard C., Smets M., Polet R., Feger C., Squifflet J.* Unusual growth of a myoma during pregnancy. *Fertil. Steril.* 2002; 78(3): 632-3.
7. *Surrey E.S.* Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003; 15(3): 239-42.
8. *Tamura K., Hara T., Kutsukake M., Iwatsuki K., Yanagida M., Yoshie M., Kogo H.* Expression and the biological activities of insulin-like growth factor-binding protein related protein 1 in rat uterus during the periimplantation period. *Endocrinology.* 2004; 145(11): 5243-51.
9. *Yin P., Lin Z., Reierstad S., Wu J., Ishikawa H., Marsh E.E.* et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1722-30.
10. *Zapata L.B., Whiteman M.K., Tepper N.K., Jamieson D.J., Marchbanks P.A., Curtis K.M.* Intrauterine devices among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception.* 2010; 82(1): 41-5.
11. *Seracchioli R., Rossi S., Govoni F., Rossi E., Venturoli S., Bulletti C., Flamigni C.* Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum. Reprod.* 2000; 15(12): 2663-8.
12. *Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H.* The estimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(3): 211. e1-9.
13. *Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L., Spiegelman D., Stewart E.A., Adams-Campbell L.L., Rosenberg L.* Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(2): 113-6.
14. *Cha P.C., Takahashi A., Hosono N., Low S.K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y.* A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat. Genet.* 2011; 43(5): 447-50.
15. *Baschinsky D.Y., Isa A., Niemann T.H., Prior T.W., Lucas J.G., Frankel W.L.* Diffuse Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. *Hum. Pathol.* 2000; 31(11): 1430-2.
16. *Ingraham S.E., Lynch R.A., Kathiresan S., Buckler A.J., Menon A.G.* hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t(12;14)(q15;q24.1) in a uterine leiomyoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1999; 115: 56-61.
17. *Dubuisson J.B., Chapron C., Fauconnier A., Babaki-Fard K.* Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 943: 269-75.
18. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008; 90(Suppl.): S125-30.
19. *Clark N.A., Mumford S.L., Segars J.H.* Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(3): 151-61.
20. *Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M.* Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (5): CD005073.
21. *Sayed G.H., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M.* A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 112(2): 126-30.
22. *Rein D.T., Schmidt T., Fleisch M., Wagner R., Janni W.* Multi-modale Behandlung des Uterus myomatosis. *Frauenarzt.* 2009; 50: 752-8.
23. *Pritts E.A.* Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001; 56(8): 483-91.
24. *Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (1): CD009461.
25. *Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W.* Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (11): CD003857.
26. *Palomba S., Zupi E., Falbo A., Russo T., Marconi D., Tolino A.* et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2007; 88(4): 933-41.

27. Thomas R.L., Winkler N., Carr B.R., Doody K.M., Doody K.J. Abdominal myomectomy—a safe procedure in an ambulatory setting. *Fertil. Steril* 2010; 94(6): 2277-80.
28. Wen K.C., Chen Y.J., Sung P.L., Wang P.H. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparotomy and 2 modified approaches: ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(2): 144. e1-8.
29. De Wilde R.L., Huicke J. Brauchen wir die Uterusarterien Embolisation. *Frauenarzt.* 2006; 47: 415.
30. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3): 423-38.
31. Goñi A.Z., Lacruz R.L., Paricio J.J., Hernández Rivas F.J. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25(9): 581-6.
32. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Grenman S., Kivelä A. et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA.* 2004; 291(12): 1456-63.
33. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Grenman S., Kivelä A. et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 357(9252): 273-7.
34. Lähteenmäki P., Haukkamaa M., Puolakka J., Riikonen U., Sainio S., Suvisaari J., Nilsson C.G. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316(3178): 1122-6.
35. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baro F. et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(5): 421-32.
36. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. Preoperative Gn-Rg-analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (2): CD000547.
37. Nisolle M., Gillerot S., Casanas-Roux F., Squifflet J., Berliere M., Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum. Reprod.* 1999; 14(11): 2844-50.
38. Osinovskaya N., Ivashchenko T.S., Dolinskii A.K., Sultanov I.U., Ghimbovskaya S.D., Hoffman E.P., Bezhenar V.F., Baranov V.S. MED-12 Gene mutations in women with uterine myoma. *Russian J. Genet.* 2013; 49(12): 1245-9.
39. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11(3): 293-307.
40. Levens E.D., Potlog-Nahari C., Armstrong A.Y., Wesley R., Premkumar A., Bliithe D.L. et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(5): 1129-36.
41. Nieman L.K., Blocker W., Nansel T., Mahoney S., Reynolds J., Bliithe D. et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(2): 767-72. e1-2.
42. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids.* 2003; 68: 981-93.

Поступила 12.11.2015

Принята в печать 27.11.2015

Received 12.11.2015

Accepted 27.11.2015

**Сведения об авторах:**

**Виталий Федорович Беженарь**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Телефон: 8 (812) 338-67-44. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

**Эдуард Владимирович Комличенко**, д.м.н., заместитель директора по медицинской части (гинекология), Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета (ФГБУ СПМЦ Минздрава России), профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

Адрес: 198103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154. Телефон: 8 (812) 676-25-25. E-mail: e\_komlichenko@mail.ru

**Мария Игоревна Ярмолинская**, д.м.н., в.н.с. отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 154. Телефон: 8 (812) 328-98-49. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Анна Геннадьевна Дедуль**, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения планирования семьи и репродукции человека, Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета (ФГБУ СПМЦ Минздрава России).

Адрес: 198103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154. Телефон: 8 (812) 676-25-25. E-mail: deag@list.ru

**Татьяна Сергеевна Шевелева**, зав. гинекологическим отделением № 1 клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Телефон: 8 (812) 338-67-44. E-mail: sheveleva.t@bk.ru

**Антон Викторович Малушко**, врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии, Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета (ФГБУ СПМЦ Минздрава России).

Адрес: 198103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154. Телефон: 8 (812) 676-25-25. E-mail: a-malushko@mail.ru

**Евгения Александровна Калинина**, врач акушер-гинеколог, ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 154. Телефон: 8 (812) 676-25-25. E-mail: evgenia\_kalinina@list.ru

**Татьяна Михайловна Зубарева**, врач акушер-гинеколог ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России. Адрес: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: 8 (812) 702-37-06. E-mail: Tamizu@yandex.ru

**Зайнаб Хизриевна Гамзатова**, врач акушер-гинеколог, докторант ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России. Адрес: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: 8 (812) 702-37-06. E-mail: Zainab2@ya.ru

**Антон Александрович Кондратьев**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Телефон: 8 (812) 338-67-44. E-mail: Kondratyev90tony@rambler.ru

**About the authors:**

*Bezhenar Vitaly*, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; Director of Obstetrics and Gynecology Clinics, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. 197022, Russia, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str. 6-8. Tel.: +78124290340. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

*Komlichenko Eduard*, MD, Professor, University Clinic, Saint Petersburg State University. 198103, Russia, Saint-Petersburg, Fontanka Embankment 154. Tel.: +78126762507. E-mail: e\_komlichenko@mail.ru

*Yarmolinskaya Maria*, MD, Leading researcher of the Department of Reproduction Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Professor in the Department of obstetrics and gynecology № 2, North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia. 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line 154. Tel.: +78123289849. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

*Dedul Anna*, MD, PhD, obstetrician-gynecologist in the Department of Family Planning and Human Reproduction, University Clinic, Saint Petersburg State University. 198103, Russia, Saint-Petersburg, Fontanka Embankment 154. Tel.: +78126762507. E-mail: deag@list.ru

*Sheveleva Tatyana*, MD, Chief of the Gynecology Department, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. 197022, Russia, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str. 6-8. Tel.: +78124290340. E-mail: sheveleva.t@bk.ru

*Malushko Anton*, MD, University Clinic, Saint Petersburg State University. 198103, Russia, Saint-Petersburg, Fontanka Embankment 154. Tel.: +78126762507. E-mail: a-malushko@mail.ru

*Kalinina Evgenia*, MD, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 191015, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prospect 47. Tel.: +78123035000. E-mail: evgenia\_kalinina@list.ru

*Zubareva Tatiana*, MD, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia. 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2. Tel.: +78127023706. E-mail: pmu@almazovcentre.ru

*Gamzatova Zainab*, MD, Licentiate, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia. 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2. Tel.: +78127023706. E-mail: pmu@almazovcentre.ru

*Kondrat'ev Anton*, Assistant professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. 197022, Russia, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str. 6-8. Tel.: +78123386744. E-mail: Kondratyev90tony@rambler.ru