

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ (ОБЗОР)

З. У. Арчегова*, Н. К. Касум-заде, Р. И. Шалина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время миома матки — чрезвычайно распространенное гинекологическое заболевание. Миома матки, по различным данным, встречается у 30–35% женщин репродуктивного периода и в 2 раза чаще — в более позднем возрасте. Частота выявления миомы матки при бесплодии составляет 25–27%. По данным Американского общества репродуктивной медицины, миома матки — основной фактор бесплодия в 2–3% наблюдений.

Цель обзора — оценить возможности восстановления фертильности после лечения миомы, определить комплексный подход для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток после различных органосохраняющих методов лечения миомы матки.

Методы. Поиск публикаций осуществлялся по базам PubMed, E-library, Web of science, Cyberleninka. Глубина поиска 7 лет. Системный поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: миома матки, экстракорпоральное оплодотворение, миомэктомия, эмболизация маточных артерий, миомэктомия и беременность, эмболизация маточных артерий и беременность, миома матки и экстракорпоральное оплодотворение.

Результаты. Проанализировано 105 источников литературы, из них в обзор вошло 32. По данным многих авторов, к возможным патогенетическим механизмам, снижающим эффективность экстракорпорального оплодотворения при миоме матки, могут относиться: нарушения кровообращения и рецепторного аппарата; нарушение притока крови к матке, явления венозного застоя, сосудистые изменения; наличие местного воспалительного процесса; нарушение морфологии эндометрия, деформация полости матки с подслизистой миомой и крупными интерстициальными участками, непрерывность между эндометрием и миометрием, утолщение субэндометриального слоя; нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном локально в узле локализации. Клинические данные о влиянии миомы матки на программы вспомогательных репродуктивных технологий многочисленны, но неоднозначны. Относительно субмукозных и интрамуральных миоматозных узлов, деформирующих полость матки, сформировалось единое мнение, что они требуют удаления, достоверно снижая частоту наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Проблема миомы матки является одним из острых и до конца не решенных вопросов в гинекологии и репродуктологии. Ситуация усугубляется отсутствием единой тактики ведения пациенток и планирования репродуктивной функции. Различные аспекты диагностики маточного кровотока, лечения миомы матки, прегравидарной подготовки, дальнейшего ведения протоколов экстракорпорального оплодотворения и беременности у пациенток с данной патологией нуждаются в дополнительном более детальном изучении.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение и миома матки, миома матки и беременность, вспомогательные репродуктивные технологии и миома матки, миома матки и вынашивание беременности, лечение миомы матки, миомэктомия, эмболизация маточных артерий

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Арчегова З.У., Касум-заде Н.К., Шалина Р.И. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток после лечения миомы матки различными методами (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 114–127. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-114-127>

Поступила 13.05.2020

Принята после доработки 31.07.2020

Опубликована 27.10.2020

IN VITRO FERTILISATION IN PATIENTS WITH VARIANT TREATMENT FOR UTERINE FIBROIDS (A REVIEW)

Zalina U. Archegova*, Nigyar K. Kasum-zade, Raisa I. Shalina

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia*

ABSTRACT

Background. Uterine fibroids is a highly prevalent gynaecological disease affecting 30–35% of reproductive age women and twice as many beyond this age, according to various sources. Uterine fibroids are diagnosed in 25–27% of infertile women. According to the American Society of Reproductive Medicine, this disease causes infertility in 2–3% of the cases.

Objectives. A prognostic assessment of recovering fertility after treatment for uterine fibroids, outlining a comprehensive strategy for successful in vitro fertilisation after variant organ-preserving treatment for uterine fibroids.

Methods. Publication records were mined in the PubMed, Elibrary, Web of science and Cyberleninka databases under the search depth of 7 years. The query terms were: uterine fibroids, in vitro fertilisation, myomectomy, uterine artery embolisation, myomectomy and pregnancy, uterine artery embolisation and pregnancy, uterine fibroids and in vitro fertilisation.

Results. We analysed 105 records and selected 32 for review. Many sources suggest that the putative pathogenetic mechanisms of a reduced in vitro fertilisation success in uterine fibroids comprise: abnormal circulation and receptor apparatus; abnormal uterine blood flow, venous stasis, vascular changes; local inflammation; abnormal endometrial morphology, distortions of the uterine cavity with submucosal and large interstitial fibroids, continuity between endometrium and myometrium, subendometrial thickening; local nodal oestrogen/progesterone imbalance. Clinical data on the impact of uterine fibroids in assisted reproductive technology trials are multitude but ambiguous. Submucosal and intramural fibroids distorting the uterine cavity are commonly considered for resection due to their significant negative impact on the pregnancy success rate with assisted reproductive strategies.

Conclusion. Uterine fibroids pose an acute persistent challenge in gynaecology and reproductive medicine aggravated by the lack of a unified strategy for patient management and reproductive life planning. Various aspects of the uterine blood flow diagnosis, treatment for uterine fibroids, pregravid preparation, long-term management of in vitro fertilisation protocols and pregnancy in this pathology require further detailed studies.

Keywords: in vitro fertilisation and uterine fibroids, uterine fibroids and pregnancy, assisted reproductive technologies and uterine fibroids, uterine fibroids and carrying of pregnancy, uterine fibroid treatment, myomectomy, uterine artery embolisation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Arhegova Z.U., Kasum-zade N.K. Shalina R.I. In vitro fertilisation in patients with variant treatment for uterine fibroids (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 114–127. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-114-127>

Submitted 13.05.2020

Revised 31.07.2020

Published 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время миома матки — одно из распространенных гинекологических заболеваний. Миома матки, по различным данным, встречается у 30–35% женщин репродуктивного периода и в 2 раза чаще — в более позднем возрасте. Частота выявления миомы матки при бесплодии составляет 25–27% [1]. По данным Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), миома матки — основной фактор бесплодия в 2–3% наблюдений.

Несмотря на актуальность проблемы и большое количество проводимых исследований, вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ ВРТ остается до конца не изученным.

Цель обзора — оценить возможности восстановления фертильности после лечения миомы, определить комплексный подход для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток после различных органосохраняющих методов лечения миомы матки.

МЕТОДЫ

Проведен обзор литературных данных как печатных публикаций, так и в электронных базах, таких как PubMed, E-library, Web of science, Cyberleninka. Глубина поиска 7 лет (2013–2020 гг.). Рассматривались публикации как отечественные, так и зарубежные.

Сравнивали методы лечения миомы матки; показатели восстановления фертильности после ее лечения; частоту осложнений, наступлений спонтанной беременности, необходимости проведения вспомогательных репродуктивных технологий; количество проведенных протоколов экстракорпорального оплодотворения их эффективность; сравнивали показатель «Take home baby».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализировано 105 исследований, из них в обзор вошло 32. По данным А.Е. Мартыновой и соавт. (2013), G. Christopoulos et al. (2017), к возможным патогенетическим механизмам, снижающим эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при миоме матки,

могут относиться: нарушения кровообращения и рецепторного аппарата, которые могут препятствовать имплантации эмбриона и формированию плаценты; изменения в маточных сосудах, нарушение кровоснабжения матки, явления венозного застоя; местный воспалительный процесс; деформация полости матки при подслизистой миоме или крупными интерстициальными узлами, утолщение субэндометриального слоя; нарушение миграции гамет и эмбрионов; нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном локально в месте локализации узла [2–4].

Во время индукции суперовуляции при ЭКО увеличивается продукция трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и фибронектина. Перечисленные явления свидетельствуют об увеличении митотических процессов. Увеличение экспрессии миостатина с активином А способствует увеличению роста узлов миомы. В ткани узла могут быть выявлены нарушения экспрессии различных генов. Учитывая это, можно предполагать прямую зависимость между экспрессией генов миомы и эффективностью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

Если говорить о генном факторе, отдельного внимания заслуживают гены HOXA-10 и HOXA-11 и их белковые продукты. В эндометрии больных с подслизистой и интрамуральной миомой матки установлено снижение количества факторов транскрипции HOXA-10 и –11. Эти изменения носили глобальный характер и не ассоциированы с размерами узла [5]. Дефицит перечисленных факторов угнетает рецептивность эндометрия к имплантации [6].

В работе А.Е. Мартыновой и соавт. (2013) у пациенток с интрамуральной миомой (либо в сочетании с субсерозной миомой) диаметром до 4 см, которые не деформируют полость матки, изучали морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия. Сравнивали их с пациентками после лапароскопической миомэктомии без вскрытия полости матки и пациентками с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без миомы. Исследование показало, что эндометрий

при успешной попытке ЭКО характеризуется более высокой экспрессией эндотелиального фактора роста-А и лейкемин-ингибирующего фактора в строме, более высоким уровнем клеток, содержащих зрелые пиноподии [2].

В развитии миомы матки большую роль играют изменения иммунной реактивности организма. Первый показатель достаточного функционирования иммунной системы — иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). В норме он составляет $2,0 \pm 0,2$. У молодых пациенток с миомой снижается иммунорегуляторный индекс за счет фракции CD4⁺ Т-лимфоцитов, что указывает на дисбаланс Т-лимфоцитов: CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Отмечено снижение показателей CD3⁺ Т-лимфоцитов и их активированной фракции. При миоме схожая динамика составляющих иммунной системы свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета. Это повышает риск развития аутоиммунных реакций, снижает управляемость пролиферации клеток. После миомэктомии у пациенток наблюдалась нормализация процентного содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Один из возможных механизмов развития опухоли — недостаточная активность фагоцитарной иммунной системы, вырабатывающей цитокины и пролиферирующей клеточные элементы для оценки фагоцитоза.

По морфологической классификации выделяются два вида ускоренного роста и развития миомы матки. 1 — «истинный» — в силу разрастания миогенных участков; 2 — «ложный» — из-за отека подлежащих тканей, изменения кровоснабжения узлов, дегенеративных изменений. К иммунологическим показателям «истинного» роста миомы матки относятся: снижение продукции Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью; резкое повышение CD38⁺ Т-лимфоцитов. Увеличение количества CD38⁺ лимфоцитов на локальном и системных уровнях у пациенток с миомой — показатель «истинного» типа опухолевого роста.

Клинические данные влияния миомы матки на программы ВРТ многочисленны и неоднозначны. Подслизистые и интрамуральные узлы, деформирующие полость матки, требуют удаления, что значительно снижает частоту наступления беременности в программах ВРТ [1, 2, 7].

Изучая данные метаанализа J. Wang et al. (2018), выявили, что малые размеры интрамуральных и субсерозных узлов не оказывают негативного влияния на исходы ВРТ. Малые мио-

мы снижают частоту наступления беременности на 40%, кумулятивное прогрессирование беременности — на 45% и кумулятивное живорождение — на 49% [8]. Интрамуральные узлы, располагающиеся на расстоянии 5 мм от эндометрия, могут оказывать такое же негативное влияние на исходы программ ВРТ, как и субмукозные узлы [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о том, что интрамуральная локализация миомы и/или в сочетании с субмукозной миомой негативно влияет на частоту наступления беременности в программах ВРТ, опубликованы как в отечественных, так и в зарубежных работах. Ряд авторов утверждали, что даже небольшие узлы миомы матки могут повлиять на исход ЭКО [4, 9]. Если диаметр узла более 3 см, то эндометрий также может быть вовлечен в патологический процесс. А.Е. Мартынова с соавт. отметили, что частота наступления беременности при интрамуральной миоме матки (в том числе в сочетании с субсерозной миомой) достигала 23,1 и 41,5% соответственно; частота имплантации — 11,9 и 23,9%; рождаемость — 15,4 и 35,8%.

Влияние миомы на наступление беременности определяется локализацией и размером, а также типом и количеством узлов [2].

Метод выбора для лечения миомы — открытый вопрос для дискуссий.

Методы оперативного лечения миомы матки и их дальнейшее влияние на репродуктивную функцию

Согласно клиническим рекомендациям по лечению миомы матки (2015)¹, показаниями к хирургическому лечению миомы матки являются: обильные менструации, приводящие к анемии; нарушение нормального функционирования внутренних органов, прилегающих к матке (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники); хронические тазовые боли, значительно снижающие качество жизни; большие размеры опухоли (более 12 недель беременной матки); быстрый рост опухоли (увеличение более 4 недель беременности в течение 1 года); постменопаузальный рост опухоли; подслизистое расположение миоматозного узла; низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы; нарушение репродуктивной функции; бесплодие при отсутствии других причин.

По приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107 н «О порядке исполъ-

¹ Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.А., Беженаль В.Ф., Геворкян М.А. и др.. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (6S); 300–349.

зования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»² перед процедурой ЭКО необходимо удаление любых субмукозных узлов. Также необходимо удалить субсерозные и интерстициальные узлы диаметром более 4 см.

В лечении миомы есть две задачи. Первая задача: сохранить или реабилитировать репродуктивную функцию. Вторая задача: сохранить матку — менструальный орган — для сохранения качества жизни.

В 2011 году Международная федерация акушерства и гинекологии (FIGO) сформулировала и опубликовала классификацию, описывающую девять типов миомы. По классификации 0–2 типы соответствуют подслизистой миоме: 0 — узел на ножке полностью в полости матки, 1 — <50% узла расположено интрамурально, 2 — ≥50% узла расположено интрамурально; 3–8 типы относятся к другим компонентам: 3–100% интрамуральных, но в контакте с эндометрием, 4 — интрамуральный узел, 5 — субсерозный ≥50% интрамуральный, 6 — субсерозный <50% интрамуральный, 7 — субсерозный на ножке, 8 — другие (например, шейный, паразитарный и др.); тип 9 описывает гибридную ЛМ, которая ассоциируется с эндометрием и серозной оболочкой, обозначая 2 цифры с дефисом: 1-я отражает связь с эндометрием, 2-я — периферию.

По мнению большинства авторов, ведущим методом лечения миомы является хирургический. Если пациентка хочет сохранить репродуктивную функцию или просто матку как орган, то миомэктомия является предпочтительным методом лечения [2, 9]. Подход к каждому пациенту должен быть индивидуальным.

В качестве оперативных методов лечения применяется гистерэктомия, а также абдоминальная (лапаротомная) и лапароскопическая миомэктомия, трансцервикальная, миолизис с помощью ультразвука, термическая абляция миоматозных узлов с помощью сфокусированного ультразвука.

В связи с развитием эндоваскулярных технологий во всем мире применяется эмболизация маточных артерий (ЭМА) — малоинвазивный метод лечения миомы [10, 11].

Еще в 2000-е годы 80–90% пациенток с миомой подвергались радикальным операциям, сопровождающимися хирургическими травмами, большими кровопотерями и потерей репро-

дуктивной функции. Лапаротомная миомэктомия включает в себя открытое абдоминальное вмешательство. Преимущество — возможность сохранения органа, если пациентка хочет сохранить репродуктивную функцию. Недостатки: восстановительный период более 6 недель, образование спаек в малом тазу, более плотных спаек по сравнению с лапароскопическим доступом, аллергические осложнения, некроз матки.

На современном этапе лапароскопические и роботизированные методы миомэктомии неуклонно завоевывают позиции лапаротомного доступа [12]. Преимущества лапароскопического подхода при удалении субсерозных или интрамуральных узлов: меньшая кровопотеря, отсутствие разреза брюшной полости, короткий период восстановления, низкая частота спаек. Недостатки метода: длительность операции, невозможность пальпировать все мелкие интрамурально расположенные узлы, что может предрасполагать к персистенции и росту опухоли [12, 13].

S. Shue et al. (2018) в своем исследовании, в котором 144 пациентки подверглись миомэктомии с использованием роботизированного, лапароскопического и лапаротомного подходов, сформулировали, что количество удаленных миом влияет на фертильность пациенток (при удалении >6 узлов 45% пациенток лечились от бесплодия, а при ≤6 узлов — 17,6%) [14].

Подслизистые миомы лечатся гистероскопией или трансцервикальной миомэктомией. Возможность выполнения трансцервикальной миомэктомии зависит от формы узла, консистенции и размера интрамурального компонента. Гистерорезектоскопия рассматривается как альтернатива радикальному хирургическому лечению при наличии подслизистого узла диаметром не более 5 см, при отсутствии сочетанной патологии со стороны органов малого таза и заинтересованности пациентки в сохранении менструальной и репродуктивной функций. Однако А. И. Давыдов и соавт. (2016) пришли к выводу, что основными факторами, ограничивающими выполнение трансцервикальной миомэктомии, являются размер подслизистой опухоли и глубина ее залегания в миометрии. При наличии подслизистого узла 2-го типа со средним диаметром 50 мм резектоскопическую миомэктомию выполняют в несколько этапов [6].

При лечении миомы также используется вагинальный доступ, при котором миомэктомия выполняется через заднюю или переднюю

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107 н «о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». М., 2012.

кольпотомии. Необходимым условием проведения вагинальной миомэктомии является размер матки менее 16 недель, адекватная подвижность матки и отсутствие спаек, выраженный стеноз влагалища, заболевания придатков матки. Вагинальная миомэктомия показана при миоматозном узле 0 или 1 типа, который уже родился; если миоматозные узлы частично или полностью расположены во влагалищной части шейки матки; субсерозные и межмышечные узлы расположены низко на передней и задней стенках матки.

Мнения авторов о влиянии миомэктомии на восстановление фертильности также расходятся: миомэктомия может решить проблему бесплодия только у пациенток, у которых миома была единственным фактором бесплодия, в частности при подслизистой локализации; в то же время удаление интрамуральных узлов не может повлиять на эффективность лечения бесплодия. Многие авторы сходятся во мнении, что выполнение миомэктомии улучшает исходы беременности, но частота абдоминальных родов увеличивается. Период ожидания между миомэктомией и программой ВРТ составляет от 3 до 6 месяцев, что также следует учитывать при планировании лечения бесплодия у пациенток со сниженным овариальным резервом. Для определения показаний к миомэктомии перед выполнением программ ВРТ важен индивидуальный подход с оценкой факторов риска и ожидаемых положительных результатов [15].

Некоторые авторы предлагают использовать эмболизацию маточных артерий как менее инвазивный метод лечения больных с миомой матки. Серьезным и необратимым осложнением эмболизации маточных артерий (ЭМА) является развитие острой ишемии яичников (в результате проникновения эмболов в маточно-яичниковые анастомозы) и снижение овариального резерва пациентки, что в конечном итоге приводит к бесплодию или потере беременности [2, 14–16].

ЭМА более эффективна для уменьшения размеров узлов. Миомэктомия и гистерэктомия улучшают качество жизни пациентов. При 2-летнем наблюдении частота повторных оперативных вмешательств у ЭМА была в несколько раз выше, чем после миомэктомии.

Ряд других авторов также поддерживали использование ЭМА только в качестве первого этапа хирургического лечения (с целью уменьшения размеров миоматозных узлов, а затем их дальнейшей резекции). Применение этого метода у молодых пациенток не оправдано из-за высокой частоты рецидивов лейомиомы, а также возможного развития ряда осложнений, нега-

тивно влияющих на репродуктивное здоровье пациентки, в том числе плохого ответа яичников и неадекватного ответа эндометрия на стимуляцию [17, 18]. Пациентки с лейомиомой, планирующие ЭМА в качестве альтернативного метода лечения, должны быть предупреждены о риске развития ранних и поздних осложнений. Ранние осложнения включают некроз миоматозных узлов (16,3%), перитонит (3,1%), тяжелый постэмболизационный синдром (8,2%), поздние рецидивирующие маточные кровотечения и преждевременную недостаточность яичников [8, 13, 18–23].

Однако есть и другие публикации, которые выражают противоположное мнение об ЭМА в репродуктивном возрасте и ее влиянии на овариальный резерв. Некоторые авторы пришли к выводу, что ЭМА не влияет на овариальный резерв, измеряемый сывороточными концентрациями антимюллера гормона (АМГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Т. ElShamy et al. (2020) в метаанализе, проведенном с января 2000 по июнь 2019 года, включавшем 3 когортных и 3 контрольных исследования ($n = 353$), не обнаружили значительного снижения уровня АМГ и ФСГ в крови при наблюдении за пациентками в течение 3–12 месяцев после ЭМА. Хотя 2 исследования, измеряющие количество антральных фолликулов, выявили значительное снижение их уровня в течение 3-месячного периода наблюдения [11].

R. Arthur et al. (2014) в своем исследовании также попытались определить влияние ЭМА на овариальный резерв по уровню АМГ. Исследование включало в себя 89 пациенток в возрасте 29–40 лет, которым была проведена эмболизация маточных артерий по поводу миомы матки. Контрольные уровни гормона измеряли до ЭМА, а первое постэмболизационное измерение проводили в разное время после процедуры (в среднем = 190 ± 229 дней). Они пришли к выводу, что такое хирургическое лечение миомы матки не влияет на овариальный резерв, пациентки репродуктивного возраста могут рассматривать ЭМА как метод лечения миомы матки, не опасаясь ее неблагоприятного влияния на их фертильность [12].

На сегодняшний день проблема оптимизации лечения миомы у пациенток репродуктивного возраста окончательно не решена. Приоритетными задачами остаются разработка индивидуального подхода к планированию хирургического или комбинированного лечения миомы с целью прогнозирования формирования качественного и полноценного рубца, отсутствия отрицательно-го влияния на состояние овариального резерва.

Алгоритм ведения пациенток с миомой матки в протоколе ЭКО

В XXI веке на первый план вышло становление личности и карьерного роста, выполнение репродуктивной функции отошло на второй план. Откладывание деторождения на старший репродуктивный возраст привело к тому, что большая часть пациенток (до 40%) программ ЭКО имеют миому матки различных размеров и локализации.

Многие исследования были сосредоточены на взаимосвязи между миомой и результатами ЭКО. Более изученным фактором является расположение миомы. Подслизистая миома или интрамуральная миома, деформирующая полость матки, ассоциируются с более низкими показателями беременности, родов и более высокой частотой самопроизвольных абортов после ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

На сегодняшний день нет тактики, регламентирующей проведение ЭКО у пациенток с миомой матки.

Одни исследователи считают, что независимо от количества, размера и расположения миоматозных узлов хирургическое лечение необходимо; другие — что удалять узлы необходимо только в тех случаях, когда узлы деформируют полость матки или при выраженном росте миомы [9–12].

Если есть рубец на матке после миомэктомии в цикле ВРТ, то необходимо знать размер, количество удаленных узлов, локализацию узлов, была ли произведена миомэктомия со вскрытием или без вскрытия полости матки, были ли наложены швы и была коагуляция ложа шва. Осложнениями рубца на матке после миомэктомии могут быть: разрыв матки, синехии полости матки, гипоплазия эндометрия. В связи с этим необходимо проводить в период реабилитации терапию, направленную на создание условий для лучшего заживления и формирования качественного рубца.

Мероприятия, направленные на повышение эффективности программ ЭКО у пациенток с миомой матки

Вопрос о влиянии миомы матки на эффективность программ ЭКО — открытый, и мнения авторов по этому поводу противоречивы. Большая часть исследователей пришла к выводу, что для повышения эффективности ЭКО необходима тщательная прегравидарная подготовка [8, 17, 21, 23].

Для планирования мероприятий, направленных на повышение эффективности ЭКО, необхо-

димо помнить о том, что наличие миомы либо оперативное лечение миомы влияет на кровоснабжение матки.

Маточный кровоток — важный фактор восприимчивости эндометрия, определяющий успешность имплантации эмбриона [19–21]. Данные исследователей по оценке кровотока в маточных и яичниковых артериях для прогнозирования исходов протоколов ЭКО различаются. М. Abdel Kader et al. (2016) провели исследование 100 пациенток с ЭКО/ИКСИ и пришли к выводу о крайне низкой прогностической ценности ультразвуковых параметров кровотока в прогнозировании исхода программ ЭКО [22]. Ряд исследователей провели проспективное исследование с участием 188 пациенток, перенесших перенос эмбрионов в рамках ЭКО. В ходе исследования была изучена роль доплерометрических параметров маточного кровотока, полученных при проведении 2D УЗИ, а именно: индекса резистентности, индекса пульсации, пульсационного индекса. Сформулирован вывод, что прогностическая ценность 2D доплерографии отсутствует, средние значения PI в раннюю фолликулярную фазу и в день введения триггера овуляции у пациенток с прогрессирующей беременностью и не прогрессирующей беременностью были сопоставимы: $2,09 \pm 1,15$ против $1,9 \pm 0,95$ и $1,86 \pm 1,12$ против $2,03 \pm 1,0$ ($p > 0,05$) [23].

Однако есть публикации, в которых авторы высоко оценили прогностическую ценность цветового доплера. При исследовании на 2D доплерографии отмечены статистически значимые различия между индексом резистентности и индексом пульсации маточных артерий у пациенток, достигших беременности путем ЭКО. Данные различия интерпретируются как большая восприимчивость эндометрия у беременных пациенток. Следует рекомендовать рутинное трансвагинальное ультразвуковое исследование для оценки маточного кровотока у пациенток, использующих вспомогательные репродуктивные технологии [23, 24]. J. Wang et al. (2018) в результате метаанализа сделали вывод, что увеличение кровотока в эндометрии, по данным 2D ультразвуковой доплерографии, в период средней лютеиновой фазы по сравнению с преовуляторной фазой является благоприятным прогностическим фактором. Наряду с 2D УЗИ/2D УЗ-доплерографией для исследования показателей маточного кровотока в настоящее время успешно применяется 3D УЗИ [8].

Вопрос о значении цветового доплера изучен в проспективном исследовании A. Kim et al. (2014), которое включало в себя 236 пациенток со стимуляцией суперовуляции яичников

по длинному протоколу с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и рекомбинантного ФСГ (рФСГ). Был проведен двухмерный и трехмерный энергетический доплер в день переноса эмбриона. В ходе исследования выявлены более высокие значения индекса васкуляризации эндометрия (VI), индекса кровотока (FI) и васкуляризационно-поточкового индекса (VFI) у пациенток, достигших беременности во время ЭКО ($p = 0,001$; $p = 0,000$; $p = 0,021$ соответственно). Эти результаты свидетельствуют о высокой прогностической ценности ультразвуковой оценки кровотока в эндометрии, полученной с помощью 3D УЗИ в день переноса эмбриона [25]. Аналогичный вывод сформулировали K. Kalmantis et al. (2012), сравнивающие в своем исследовании данные кровоснабжения субэндометриального слоя, полученные посредством 2D УЗИ и 3D УЗИ. Исследователи соотносили их с данными рецептивности эндометрия, полученными с помощью пайпель-биопсии. Сформулирован вывод, что 3D УЗИ обладает большей диагностической способностью, благодаря которой можно предположить степень выраженности рецептивности эндометрия из-за возможности получать более подробную информацию об исследуемых структурах [26].

Более высокий объем эндометрия и васкуляризационно-поточковый индекс (VFI) как в день введения триггера, так и в день переноса эмбриона в полость матки связан с наступлением беременности. Это имеет прогностическую ценность для эффективности ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ).

Связь между кровоснабжением эндометрия и субэндометриальной зоны оценивали в своем метаанализе, состоящим из 10 исследований, J. Wang et al. (2018). Используя 3D УЗИ с доплерометрией, определяли VI, FIVFI у 895 беременных и 882 небеременных пациенток при проведении цикла ЭКО и ПЭ. Исследователи пришли к выводу, что FI субэндометрия в день введения триггера и VI, FI и VFI эндометрия в день переноса эмбриона потенциально связаны с наступлением беременности во время ЭКО и ПЭ. VI, FI и VFI эндометрия могли бы помочь определить подходящее время для переноса эмбриона. Авторы отметили необходимость дополнительной оценки точности этих показателей в прогнозировании наступления беременности в крупномасштабных исследованиях [8].

V.V. Mishra et al. (2016) оценивали прогностическую роль эндометриального и субэндометриального кровотока путем проведения 3D энергетического доплера. Определялся объем эндометрия, субэндометриальной зоны, VI, FI VFI

и сравнивались показатели между беременными и не беременевшими. Из 221 пациентки 97 (43,89%) забеременели, а 124 (56,10%) не смогли забеременеть. Эндометрий, VI, FI и VFI были достоверно выше у беременных по сравнению с небеременными. Между этими двумя группами наблюдалась существенная разница в субэндометриальной зоне, VI и VFI, но FI был сходным. Исследователи сделали вывод, что определение кровотока в эндометрии и субэндометриальной зоне при помощи 3D УЗИ с энергетическим доплером может быть значимым для прогнозирования наступления беременности в циклах переноса эмбрионов [27].

Влияние состояния эндометрия на наступление беременности и ее дальнейшее течение неоспоримо. В связи с этим большое количество работ направлено на разработку программ, улучшающих качество и структуру эндометрия. В настоящее время интенсивно изучается влияние богатой тромбоцитами аутологичной плазмы (PRP — platelet-rich plasma therapy) на эндометрий и целесообразность ее применения в практике репродуктологов. По данным S. Zadehmodarres et al. (2016), активированные тромбоциты продуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (SEF), трансформирующий фактор роста (TFR), эндотелиальный фактор роста (EFR); которые регулируют миграцию клеток, пролиферацию и дифференцировку, а также формирование внеклеточного матрикса; увеличивают толщину эндометрия и тем самым увеличивают частоту беременности [28].

PRP определяется как аутологичная плазма крови с концентрацией тромбоцитов более 1 000 000/мкл. После двухступенчатого центрифугирования получают концентрат, содержащий $(0,6-0,7) \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В 2017 году Д.М. Обидняк и соавт. провели исследование, включающее 90 пациенток в возрасте от 24 до 39 лет с бесплодием и указанием на две и более неэффективные попытки имплантации в программах переноса эмбрионов. Подготовка эндометрия проводилась по стандартизованному протоколу заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на фоне мониторинга роста эндометрия. Достоверно более высокая частота наступления клинической беременности была отмечена в группе исследования — 53,3% против 26,6% в группе сравнения. Частота имплантации в группе исследования составила 40,5%, что также превосходило данный показатель в группе контроля — 20,9%. Авторы пришли к выводу, что целесообразно назначать внутриматочную перфузию аутологичной богатой тромбоцитами плазмы пациенткам с неудачным пе-

реносом эмбрионов в анамнезе для повышения эффективности программ переноса размороженных эмбрионов, но необходимы дальнейшие исследования для определения объема и кратности перфузии [29].

Пилотное исследование было проведено L. Nazari et al. (2017). В нем осуществлялась внутриматочная инфузия 0,5 мл плазмы, богатой тромбоцитами, содержащей тромбоциты в концентрации в 4–5 раз выше, чем в периферической крови, процедура выполнялась за 48 часов до переноса бластоцисты. Частота наступления беременности в опытной группе была в 3 раза выше по сравнению с контрольной. Беременности прогрессировали нормально [30, 31].

Более широкое исследование провели S. R. Tandulwadkar et al. (2017). В его ходе анализировали данные 68 пациенток в возрасте от 22 до 40 лет, включенных в циклы криопереноса с января по август 2016 года, с установленной субоптимальной толщиной эндометрия, определяемой при значении <7 мм при УЗИ, или неадекватной гемодинамикой эндометрия, диагностированной при доплеровском УЗИ по наличию менее 5 сосудистых сигналов в центральной зоне (зона 3 и 4 по классификации Аппельбаума). Всем пациенткам проводилась терапия эстрадиолом валератом с 1 дня менструального цикла по 6–8 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 12 мг/сут. Повторные трансвагинальные УЗИ проводились с 7–8 дня гормональной терапии. Во всех случаях неадекватного роста эндометрия или неудовлетворительной гемодинамики на фоне адекватной дозы эстрадиола валерата в течение 15–16 дней пациенткам проводилась внутриматочное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в объеме 0,5–0,8 мл через IUI катетер для внутриматочной инсеминации под УЗИ контролем. Из 68 пациенток, включенных в исследование, криоперенос был произведен 64. Четыре цикла были прерваны: 2 — из-за субоптимальных параметров эндометрия, 1 — из-за кровотечения за два дня до переноса, 1 — из-за заболевания вирусной респираторной инфекцией за день до переноса. В целом 49 пациенткам выполнено одно внутриматочное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в то время как 19 пациенткам — два введения. Среднее значение толщины эндометрия до введения обогащенной тромбоцитами плазмы составило 5 мм, после — 7,22 мм. У 17 пациенток с разбросанным и удовлетворительным кровотоком в эндометрии при УЗ-доплерометрии до введения обогащенной тромбоцитами плазмы после введения выявлен максимальный уровень кро-

вотока; у 47 пациенток уровень кровотока улучшился с разбросанного до удовлетворительного после инстиляции плазмы. Только у четырех пациенток диагностирован разбросанный тип кровотока. Положительный уровень сывороточного β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) установлен у 39 пациенток (60,93%) после криопереноса, клиническая беременность по наличию плодного пузыря и «+» сердцебиения при трансвагинальном УЗИ на 6 неделе гестации диагностирована у 45,31%. Из 39 пациенток с биохимически установленной беременностью 13 пациенток в 1 триместре, 13 — вступили во второй триместр, все беременности протекают нормально. У одной пациентки диагностирована эктопическая беременность, у трех — анэмбриония, у двух пациенток произошел самопроизвольный аборт, у двух установлена биохимическая беременность [32].

Можно предположить, что PRP-терапия позволит решить ряд проблем с эндометрием в программе ЭКО. Но данный метод еще на этапе разработки и требует дальнейшего исследования.

Несмотря на то что проблеме повышения эффективности программ ЭКО у пациенток с миомой матки в настоящее время уделяется большое внимание, данный вопрос остается открытым и требует проведения дополнительных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема миомы матки является одним из наиболее острых и нерешенных вопросов в гинекологии и репродуктологии. Ситуация усугубляется отсутствием единой стратегии ведения пациентов и репродуктивного планирования.

В связи с тем что планирование беременности в настоящее время откладывается на более поздний возраст, помимо наличия миомы матки, существуют дополнительные факторы, которые выходят на первый план (снижение овариального резерва, поздний репродуктивный возраст, трубно-перитонеальный фактор), в этой ситуации наличие миомы усугубляет ситуацию.

Исследователи пришли к единому мнению о субмукозной миоме и необходимости ее хирургического лечения из-за деформации полости матки. Лечение других видов миомы и локализации еще не нашло единой схемы лечения и вызывает много вопросов.

Важную роль в решении данного вопроса играют последствия хирургического лечения миомы (нарушение кровотока, снижение овариального резерва, образование несостоятельных рубцов,

появление спаек). Но единого мнения по этому вопросу до сих пор нет.

Большое внимание исследователей в последние годы было уделено методам прегравидарной подготовки, которые улучшают течение послеоперационного периода и формирование полноценного рубца, а также в целом повышают эффективность программ ВРТ у пациенток с бесплодием и миомой матки в анамнезе.

Подводя итог, следует отметить, что различные аспекты диагностики маточного кровотока, лечения миомы матки, прегравидарной подго-

товки, дальнейшего ведения ЭКО и протоколов беременности у пациенток с данной патологией нуждаются в дополнительном более детальном изучении, что обуславливает высокую актуальность изучения данного вопроса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(2): 58–64. DOI: 10.17116/gergo201521258-64
2. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия — пиноподий, LIF, VEGF A, клаудина-5. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8: 40–45. DOI: 10.17116/repro201521258-64
3. Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., Islam R., Trew G., Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *B.J.O.G.* 2017; 124(4): 615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
4. Lu N., Wang Y., Su Y.C., Sun Y.P., Guo Y.H. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization—embryo transfer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 79(1): 62–68. DOI: 10.1159/000363236
5. Долинский А.К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62(1): 42–47. DOI: 10.17816/JOWD62142-47
6. Давыдов А.И., Чочаева Е.М., Шахламова М.Н. Подслизистая миома матки. Социальная значимость и пути решения проблемы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(4): 46–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-46-58
7. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023
8. Wang J., Xia F., Zhou Y., Wei X., Zhuang Y., Huang Y. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis. *J. Ultrasound. Med.* 2018; 37(1): 149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
9. Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(1): 93–101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101
10. McLucas B., Voorhees W.D. 3rd, Snyder S.A. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization. *Minim. Invasive. Ther. Allied. Technol.* 2018; 27(3): 186–190. DOI: 10.1080/13645706.2017.1365728
11. El Shamy T., Amer S.A.K., Mohamed A.A., James C., Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; 99(1): 16–23. DOI: 10.1111/aogs.13698
12. Arthur R., Kachura J., Liu G., Chan C., Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240–247. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0
13. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39(4): 521–33. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.005
14. Shue S., Radeva M., Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility Outcomes after Myomectomy: Relationship with Number of Myomas Removed. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2018; 25(6): 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.016
15. Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., Абдулкадырова З.К. Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 79–87. DOI: 10.17816/JOWD65679-87
16. Bernardi T.S., Radosa M.P., Weisheit A., Diebolder H., Schneider U., Schleussner E., Runnebaum I.B. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290(1): 87–91. DOI: 10.1007/s00404-014-3155-2
17. Lisiecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids — a review

- of literature. *Prz. Menopauzalny*. 2017; 16(4): 137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759
18. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Walster S., et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(2): 497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
 19. Смирнова А.А. Применение эстрогенов в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(4): 48–59. DOI: 10.17116/repro201521448-59
 20. Altmäe S., Esteban F.J., Stavreus-Evers A., Simón C., Giudice L., Lessey B.A., et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of ‘omics’ data: focus on human endometrium. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20(1): 12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
 21. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 22. Abdel Kader M., Abdelmeged A., Mahran A., Abu Samra M.F., Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47(1): 341–346. Available from: DOI: 10.1016 / J. EJRN.2015.08.014
 23. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(6): 665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023
 24. Makhija K., Shrivastava D., Tiwari M. Predictive value of uterine artery: peak systolic velocity on the day of trigger for clinical pregnancy rate in infertile women. *I.J.R.C.O.G.* 2019; 8(2): 677. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190304
 25. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 26. Kalmantis K., Loutradis D., Lymperopoulos E., Betsos P., Bletsas R., Antsaklis A. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 265–270. DOI: 10.1007/s00404-011-2019-2
 27. Mishra V.V., Agarwal R., Sharma U., Aggarwal R., Choudhary S., Bandwal P. Endometrial and Subendometrial Vasculature by Three-Dimensional (3D) Power Doppler and Its Correlation with Pregnancy Outcome in Frozen Embryo Transfer (FET) Cycles. *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2016; 66(Suppl 1): 521–527. DOI: 10.1007/s13224-016-0871-5
 28. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *J.B.R.A. Assist. Reprod.* 2017; 21(1): 54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013
 29. Обидняк Д.М., Гзгян А.М., Ниаури Д.А., Чхайдзе И.З. Перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови у пациенток с повторными неэффективными попытками имплантации. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(5): 84–88. DOI:10.17116/repro201723584-88
 30. Nazari L., Salehpour S., Hosseini M.S., Moghanjoughi P.H. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020; 23(3): 209–213. DOI: 10.1080/14647273.2019.1569268.
 31. Hsu C.C., Hsu L., Hsu I., Chiu Y.J., Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (prp) in combination with gonadotropin: a case report. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 50. DOI: 10.3389/fendo.2020.00050
 32. Tandulwadkar S.R., Naralkar M.V., Surana A.D., Selvakarthick M., Kharat A.H. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2017; 10(3): 208–212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_17

REFERENCES

1. Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennaya V.V., Kayibkhanova K.N. The efficacy of assisted reproductive technologies in patients with uterine fibroids (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(2): 58–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201521258-64
2. Martinova A.E., Smolnikova V.U., Demura T.A., Kogan E.A. Effectiveness of the IVF program in women with uterine fibroids taking into account endometrial receptivity markers-pinopodium, LIF, VEGF A, Claudine-5. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 8: 40–45. DOI: 10.17116/repro201521258-64
3. Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., Islam R., Trew G., Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG*. 2017; 124(4): 615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
4. Lu N., Wang Y., Su Y.C., Sun Y.P., Guo Y.H. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 79(1): 62–68. DOI: 10.1159/000363236
5. Dolinskiy A.K. Role of myomectomy in infertility treatment. *Journal of obstetrics and women's diseases*.

- 2013; 62(1): 42–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD62142-47
6. Davydov A.I., Chochaeva E.M., Shakhlamova M.N. Submucosal uterine myoma. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15(4): 46–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-46-58
 7. Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023
 8. Wang J., Xia F., Zhou Y., Wei X., Zhuang Y., Huang Y. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J. Ultrasound Med.* 2018; 37(1): 149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
 9. Shapovalova A.I. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of obstetrics and women's diseases. Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(1): 93–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD68193-101
 10. McLucas B., Voorhees W.D. 3rd, Snyder S.A. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization. *Minim. Invasive. Ther. Allied. Technol.* 2018; 27(3): 186–190. DOI: 10.1080/13645706.2017.1365728
 11. El Shamy T., Amer S.A.K., Mohamed A.A., James C., Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(1):16–23. DOI: 10.1111/aogs.13698
 12. Arthur R., Kachura J., Liu G., Chan C., Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240–247. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0
 13. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39(4): 521–33. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.005
 14. Shue S., Radeva M., Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility Outcomes after Myomectomy: Relationship with Number of Myomas Removed. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2018; 25(6): 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.016
 15. Dzhemlikhanova L.Kh., Niauri D.A., Abdulkadyrova Z.K. Uterine fibroids and efficiency of in vitro fertilization programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 79–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/JOWD65679-87
 16. Bernardi T.S., Radosa M.P., Weisheit A., Diebold H., Schneider U., Schleussner E., Runnebaum I.B. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290(1): 87–91. DOI: 10.1007/s00404-014-3155-2
 17. Lisiecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids — a review of literature. *Prz. Menopauzalny*. 2017;16(4):137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759
 18. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Walster S., et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(2): 497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
 19. Smirnova A.A. Estrogen supplementation in art (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(4): 48–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201521448-59
 20. Altmäe S., Esteban F.J., Stavreus-Evers A., Simón C., Giudice L., Lessey B.A., et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20(1): 12–28. DOI: 10.1093/humupd/dmt048
 21. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 22. Abdel Kader M., Abdelmeged A., Mahran A., Abu Samra M.F., Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47(1): 341–346. Available from: DOI:10.1016 / J. EJRNM.2015.08.014
 23. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(6): 665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023
 24. Makhija K., Shrivastava D., Tiwari M. Predictive value of uterine artery: peak systolic velocity on the day of trigger for clinical pregnancy rate in infertile women. *I.J.R.C.O.G.* 2019; 8(2): 677. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190304
 25. Kim A., Jung H., Choi W.J., Hong S.N., Kim H.Y. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 360–365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007
 26. Kalmantis K., Loutradis D., Lympelopoulou E., Beretsos P., Bletsas R., Antsaklis A. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285(1): 265–270. DOI: 10.1007/s00404-011-2019-2
 27. Mishra V.V., Agarwal R., Sharma U., Aggarwal R., Choudhary S., Bandwal P. Endometrial and Subendometrial Vasculature by Three-Dimensional (3D) Power Doppler and Its Correlation with Pregnancy Outcome in Frozen Embryo Transfer (FET) Cycles. *J. Obstet.*

- Gynaecol. India*. 2016; 66(Suppl 1): 521–527. DOI: 10.1007/s13224-016-0871-5
28. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *J.B.R.A. Assist. Reprod.* 2017; 21(1): 54–56. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013
29. Obidniak D.M., Gzgyan A.M., Niauri D.A., Chkhaidze I.Z. Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in patients with recurrent implantation failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017; 23(5): 84–88 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201723584-88
30. Nazari L., Salehpour S., Hosseini M.S., Moghanjoughi P.H. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020; 23(3): 209–213. DOI: 10.1080/14647273.2019.1569268.
31. Hsu C.C., Hsu L., Hsu I., Chiu Y.J., Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (prp) in combination with gonadotropin: a case report. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 50. DOI: 10.3389/fendo.2020.00050
32. Tandulwadkar S.R., Naralkar M.V., Surana A.D., Selvakarthick M., Kharat A.H. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2017;10(3):208–212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_17

ВКЛАД АВТОРОВ

Арчегова З.У.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Касум-заде Н.К.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи его критический пересмотр с вне-

сением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Шалина Р.И.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Archegova Z.U.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kasum-zade N.K.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Shalina R.I.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Арчегова Залина Урусбиевна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7256-1091>

Контактная информация: e-mail: zalina-archegova@mail.ru; тел. +7(925)635-66-04;

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Касум-заде Нигяр Касумовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9607-9870>

Шалина Раиса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7121-1663>

Zalina U. Archegova* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7256-1091>

Contact information: e-mail: zalina-archegova@mail.ru; tel. 7(925)635-66-04;

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

Nigyar K. Kasum-zade — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9607-9870>

Raisa I. Shalina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7121-1663>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author