

Современное представление о миоме матки и ее лечении

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², А.А. Бондаренко¹

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

Миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, формирующаяся из гладкомышечных клеток шейки или тела матки – одно из наиболее распространенных доброкачественных образований.

Возникновение и развитие миомы матки – мультифакторный процесс, который и объясняет столь частое ее распространение и разнородность самой опухоли как по морфогистохимическим особенностям, так и по клиническим проявлениям. С целью предоперационной подготовки перед удалением узлов пациенткам с «симптомной» миомой матки назначают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты прогестерона (мифепристон).

В литературе имеются публикации об использовании синтетического селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетата (УПА) не только для предоперационной подготовки пациенток с миомой матки, но и с целью консервативной их терапии на протяжении 90 дней.

Согласно полученным результатам одного из исследований, при наблюдении 11 пациенток с миомой матки зарегистрировано достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов у 1/2 обследованных женщин.

Несмотря на то что лечение селективным модулятором прогестероновых рецепторов значительно уменьшает клинические проявления и рост миомы матки, вопросы эффективности и безопасности его долгосрочного применения у пациенток с «симптомной» миомой матки все же требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: консервативное лечение, миома матки, модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

Как известно, миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, – одно из наиболее распространенных доброкачественных объемных образований, которые возникают у 20–40% женщин репродуктивного возраста [12, 13].

Во врачебной практике наиболее часто диагностируют субсерозное и межмышечное (интрамуральное) расположение миоматозных узлов значительных размеров, количество которых может достигать 25 и более.

Подслизистое (субмукозное) расположение узлов, как правило, выявляют реже, но оно сопровождается более яркой клинической картиной.

Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в последние годы [12, 13], миому матки диагностируют у 20–40% женщин детородного возраста европейской расы. В период перименопаузы число случаев миомы матки возрастает до 40–50%. В публикациях имеются данные, что наиболее часто (до 70% в период перименопаузы) миому матки выявляют у женщин негроидной расы. У них характерна манифестация миомы в более раннем возрасте и превалирование «симптомных» миом больших размеров по сравнению с женщинами европеоидной расы [12, 13]. Как следствие, миома матки становится главной причиной гис-



Рис. 1. Потенциальные факторы, связанные с генезом миомы матки

терэктомии во многих странах, например, в США она является основанием приблизительно для 1/3 всех гистерэктомий, а это примерно 200 тыс. гистерэктомий ежегодно.

Принимая во внимание высокую распространенность заболевания, до последнего времени сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на выявление причинной обусловленности и патогенеза миомы матки из-за редкости ее злокачественного преобразования. Но, тем не менее, несмотря на доброкачественное течение миома матки является причиной снижения качества жизни у значительной части женского населения.

В большинстве случаев миома матки имеет бессимптомное течение, которое не увеличивает риск развития осложнений. Высокий процент сопутствующих миоме матки осложнений и тяжесть клинических проявлений «симптомных» миом связаны с их размером и локализацией. Клинические проявления опухоли выражаются в маточных кровотечениях, боли, сдавливании смежных органов, нарушении не только их функции, но и фертильности, включая бесплодие и невынашивание беременности. Однако, как указывают в своих исследованиях М. Munro и соавторы (2011), E. Dreisler и соавторы (2013), такие симптомы могут быть связаны и с другими причинами, в том числе с гиперплазией эндометрия, полипами, аденомиозом, сосудистыми изменениями в области малого таза и эндокринными расстройствами [14, 15].

До настоящего времени причины развития миомы матки неизвестны, но, в то же время, имеется множество публикаций, которые содержат большой объем информации, имеющей отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этой опухоли. Потенциально факторы, связанные с генезом опухоли, можно условно представить 4 категориями (рис. 1).

В литературе воздействие многих факторов ранее приписывали их влиянию на уровень или метаболизм эстрогенов и прогестерона, но фундаментально доказано, что эта связь чрезвычайно сложна, и, скорее всего, существуют другие механизмы, вовлеченные в процесс образования опухоли.

Как иллюстрируют S. Schwartz, L. Marshall [35, 36], анализ

факторов риска миомы матки остается сложной задачей в связи с относительно небольшим количеством проведенных эпидемиологических исследований, а на их результаты может оказывать влияние тот факт, что распространенность бессимптомных случаев миомы матки достаточно высока.

Необходимо отметить, что важный фактор этиологии остается неизвестным, но теория инициирования ее опухолевого генеза существует.

Согласно различным исследованиям, в публикации показано, что увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к росту митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций.

Следующая гипотеза – это предположение наличия врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у пациенток с миомой матки, выраженной в увеличении количества рецепторов эстрогенов (РЭ) в миометрии. В подтверждение генетической предрасположенности к миоме матки косвенно присутствует этнический и семейный характер заболевания.

Данная гипотеза подтверждена проведенными клиническими испытаниями, при которых оценивали эффективность терапии миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ). На фоне лечения наблюдали гипоэстрогенизм, сопровождающийся регрессом миоматозных узлов.

Однако делать заключение об основополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя, так как содержание прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяется в течение детородного возраста и, кроме того, значительно повышено во время беременности и снижено после менопаузы. Поэтому множественные клинические и лабораторные исследования демонстрируют то, что и эстрогены, и прогестерон могут быть важными стимуляторами роста миомы.

Историческая справка и классификация миомы матки

В проведенных исследованиях останков древнеегипетских мумий были обнаружены случаи кальцифицированных узлов миомы матки. Гиппократ называл их «камнями матки». Еще С. Von Rokitsansky (1860) и J.M. Klob (1863) предложили термин «фиброид». R.L. Virchow установил гладкомышечное происхождение этих опухолей и впервые предложил термин «миома».

T. Billroth предложил называть их «миофибромами», а Mallory – термином «лейомиома». S. Ashwell (1844) и J.H. Bennett (1845) окончательно определили термины «миома» и «рак матки».

Клинико-анатомическая классификация миом основана на их локализации в различных отделах матки и росту опухоли по отношению к мышечному слою матки: интрамуральные, субмукозные, субсерозные, межсвязочные, шеечные, паразитарные (рис. 2). Опухоль располагается в теле матки в 95% наблюдений и в ее шейке – в 5%.

В зависимости от степени их дифференцировки классификация ВОЗ следующая:

- обычная лейомиома – зрелая доброкачественная опухоль;
- клеточная лейомиома;
- причудливая лейомиома;
- лейомиобластома – эпителиоидная лейомиома;
- внутрисосудистый лейомиоматоз;
- пролиферирующая лейомиома;
- лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующая).

В зависимости от количества узлов миома матки может быть:

- одиночной;
- множественной.

Европейская ассоциация гистероскопистов (EAG) в 1995 г. приняла гистероскопическую классификацию субмукозных узлов, предложенную Wamsteker и de Blok [Wamsteker K et al.,

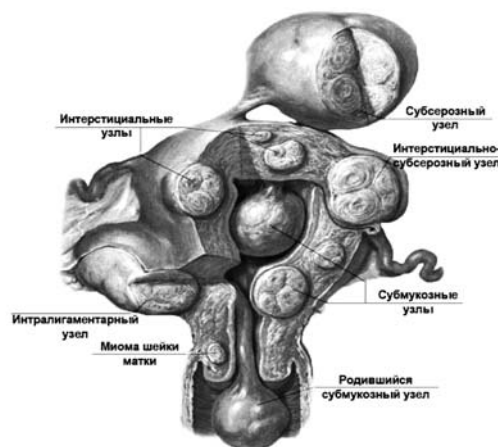


Рис. 1. Классификация миом по их расположению относительно матки

1993], определяющую тип узлов в зависимости от интрамурального компонента:

- субмукозные узлы на ножке без интрамурального компонента;
- субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%;
- миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более.

Европейское общество репродукции человека (ESHRE) рекомендует, что небольшими следует считать миомы до 5 см, большими – миомы более 5 см.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) опухоли подразделены:

- D25 Лейомиома матки
- D25.0 Подслизистая лейомиома матки
- D25.1 Интрамуральная лейомиома
- D25.2 Субсерозная лейомиома
- D25.9 Лейомиома неуточненная
- D26 Другие доброкачественные новообразования матки
- D26.0 Доброкачественное новообразование шейки матки
- D26.1 Доброкачественное новообразование тела матки
- D26.7 Доброкачественное новообразование других частей матки
- D26.9 Доброкачественное новообразование матки неуточненной части
- 034.1 Опухоль тела матки (при беременности), требующая предоставления медицинской помощи матери.

Клиническая картина

Клиническая картина миомы матки во многом зависит от возраста женщины, давности обнаружения опухоли, преимущественной локализации миоматозных узлов, преморбидного фона, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Основными признаками, характерными для миомы матки, являются маточные кровотечения, боль в нижних отделах живота и поясницы, нарушение репродуктивной функции, бесплодие, невынашивание, нарушение функции экстрагенитальных органов и систем (чаще всего дизурические явления и запоры).

При наличии миоматозного узла, расположенного по задней стенке тела матки, самым частым клиническим симптомом является ноющая боль в крестце и пояснице. Межмышечные миомы нарушают сократительную способность миометрия, увеличивают и деформируют полость матки и площадь эндометрия. При этом утолщается средний слой миометрия, нарушается микроциркуляция и, как результат, – длительные обильные маточные кровотечения.

Маточные кровотечения, выявляемые у 70% пациенток, являются наиболее частой причиной оперативного вмешательства при миоме матки.

По мере прогрессирования болезни такие нарушения становятся более выраженными, иногда принимают характер метроррагий, что нередко вызывает анемию, которая в начальной стадии заболевания компенсируется быстрым восстановлением количества эритроцитов и гемоглобина, а затем переходит в суб- и декомпенсированное состояние.

Нужно помнить, что причиной обильных менструальных кровотечений, кроме приведенных выше, могут быть образование сосудов эндотелиального типа в процессе развития миомы, расширение венозных сплетений мио- и эндометрия в сочетании с усилением артериального кровоснабжения, появление гиперплазии эндометрия как следствия «стимуляции потреблением», вторичные изменения в системе гемостаза и субмукозная локализация миоматозного узла. Обильные менструальные кровотечения наиболее характерны для быстрорастущей миомы. Как известно, у пациенток с подслизистой локализацией миоматозного узла уже на начальных этапах развития опухоли менструации становятся обильными, затем длительными и болезненными и через некоторый период времени, когда узел начинает занимать большую площадь полости матки, кровопотери становятся ациклическими.

Поэтому длительные и обильные менструации и у пациенток с подслизистой и межмышечной локализацией миоматозных узлов наряду с другими факторами могут быть обусловлены снижением маточного тонуса. Согласно публикациям для субмукозной миомы не существует понятия «клинически незначимый размер». Субмукозные узлы подлежат удалению. Для субмукозных узлов, деформирующих полость матки (I тип), и узлов на ножке (0 тип) типичны периодически возникающая схваткообразная боль внизу живота, ациклические маточные кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений и межменструальных маточных кровотечений (ММК) и, кроме того, появление жидких выделений с ихорозным запахом из влагалища.

Боль и выделения усиливаются в период менструации. Изменения ткани дегенеративного характера часто регистрируют у пациенток молодого возраста при наличии опухоли больших размеров. При острых нарушениях питания в узле у пациенток в любом возрасте могут появиться выраженные клинические симптомы болезни (повышение температуры тела, боль, появление раздражения брюшины, ускорение СОЭ, увеличение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов). Такое клиническое проявление осложненного течения миомы матки и отсутствие эффекта от консервативной терапии являются показанием к хирургическому вмешательству.

При наличии миомы матки характер боли бывает разный. При больших размерах и медленном, постепенном росте миомы боль ноющего, тянущего характера проявляется постоянно на протяжении всего менструального цикла. Схваткообразная боль во время менструации чаще наблюдается при субмукозной локализации узла. Часто при расположении миоматозного узла по передней поверхности матки боль иррадирует в область мочевого пузыря, нижние отделы передней брюшной стенки; в тех случаях, когда миоматозные узлы исходят из задней поверхности матки, боль часто иррадирует в прямую кишку.

Когда диагностируют интралигаментарное расположение узла, имеет место сильная боль вследствие давления на нервное сплетение, расположенное в области внутреннего зева.

Целесообразно отметить, что грозным, но редким осложнением является разрыв кровеносного сосуда миомы с кровотечением в брюшную полость. Наблюдается причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжести, иногда причину установить не удается. В ряде случаев предрасполагающим фактором является беременность. Для данной патологии клиническая картина осложнения характеризуется внезапной резкой болью

кинжального характера и признаками внутрибрюшинного кровотечения с развитием шока, коллапса. Диагноз устанавливают на операционном столе при хирургическом вмешательстве.

Клиническая картина миомы матки сочетается с нарушением функции экстрагенитальных органов.

Миома матки – болезнь дезадаптации. Заболевание полисистемное и часто сочетается с:

- ожирением (64%);
- гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%);
- заболеваниями пищеварительного тракта (40%);
- заболеваниями щитовидной железы (4,5%);
- неврозами (11%);
- патологией грудных желез (86%).

Наблюдаются также неврологические и психические расстройства. Пациентки с миомой матки имеют патологические изменения личности с преобладанием невротического типа и тенденцией к истерии, депрессии и психастении. У некоторых пациенток наблюдаются также изменения в системе терморегуляции, которые проявляются нарушениями суточных колебаний кожной температуры.

Установлены возрастные особенности течения миомы. Данная патология не проявляется у девочек до менархе. С наступлением менструаций можно обнаружить миому матки. Правда, необходимо указать, что случаи имеют единичный характер, прослеживается отягощенная наследственность по наличию миомы матки в родословной. Для современного периода времени характерно диагностирование миомы матки в более молодом возрасте. За 40 лет частота регистрации миомы матки в возрасте до 30 лет увеличилась с 2% до 12,5%.

Миоциты в матке молодой женщины имеют средние размеры, структура миометрия плотная, пластичная. К 30–35 годам они становятся крупнее, снижается адаптация к функциональным нагрузкам. Происходит замещение эластических и коллагеновых волокон, которые составляют каркас для пучков и слоев миометрия, более грубыми и хрупкими соединительнотканскими волокнами.

С 35 лет снижается функциональная активность яичников и продукция стероидных гормонов. Согласно правилам отрицательных обратных связей гипоталамус усиливает не только выброс гонадотропных гормонов, но и гонадотропную стимуляцию яичников, формируются ановуляторные циклы.

Узлы, имеющие размеры до 15 мм, подчинены гормональному фону, и их размеры под влиянием гормональной терапии могут стабилизироваться. Затем с увеличением размеров узлов, появляются автономные механизмы роста, узел уже имеет соединительнотканное стабильное ядро и регрессируемую периферическую часть. В возрасте 25–35 лет миоматозные узлы выявляют при УЗИ, наступившей беременности или профилактическом осмотре.

Эхография с цветовым доплеровским картированием применяется для дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки. Исследования проводят в 1-ю фазу менструального цикла при нормальном менструальном цикле трансабдоминальным доступом конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и трансвагинальным доступом конвексным датчиком 6,0 и 9,0 МГц.

При исследовании с использованием серой шкалы оценивают размеры матки, величину, форму, структуру, количество и локализацию узлов. Цветовое доплеровское картирование проводят в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, при этом оценивают наличие, локализацию (центральная, периферическая) и количество цветовых сигналов от внутриопухолевых кровеносных сосудов.

Репродуктивный потенциал пациенток с миомой матки: на каждую приходится 4–5 беременностей, вместе с тем, большинство из них (3–4) оканчивается абортми.

Чем больше продолжительность заболевания, тем чаще выявляют нарушения репродуктивной функции. Быстрый рост миоматозного узла в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48–60% пациенток. Фоном для этого служит преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация; нарушение корреляционной зависимости между синтезом стероидных гормонов в яичниках и гонадотропной стимуляцией; избыточная масса тела, обеспечивающая внегонадный синтез эстрогенов; заболевания печени; хронические болезни кишечника, обеспечивающие энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов; сформировавшиеся рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии; хронические воспалительные процессы в половых органах, кроме того, длительное отрицательное влияние факторов окружающей среды, воздействие наследственных факторов. Истинный быстрый рост миомы – пролиферативная опухоль – чаще наблюдается у женщин в период пре- и постменопаузы (в 8,4% случаев).

В пременопаузальный период прекращение гормональной функции яичников происходит постепенно, в среднем в течение 5 лет. Снижается чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции. Дефицит яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела в перименопаузальный период. Гиперэстрогения, обусловленная внегонадной продукцией эстрогена, способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях. Частота патологических кровотечений у пациенток с миомой матки в возрасте 40–50 лет составляет 48–58%.

Повышается частота сочетания миомы матки с аденомиозом, что отчасти связано с возрастным изменением структуры эндометрия. С возрастом базальный слой эндометрия глубже проникает в миометрий, создавая условия для развития аденомиоза. В публикациях имеются сведения, что в возрасте 50 лет поверхностный аденомиоз регистрируют у 85–90% женщин.

Быстрый рост узлов в совокупности с аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия и развитием хронической постгеморрагической анемии является основным показанием к субтотальной или тотальной гистерэктомии.

При миоме матки в 2–2,5 раза чаще, чем в популяции, развивается климактерический синдром, который отражает истощение защитно-приспособительных механизмов.

Лечение

Тактика ведения пациенток с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых миниинвазивных подходов.

Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения, то есть подход должен быть строго персонализированным.

Это связано с тем, что после радикальных операций (гистерэктомия, пангистерэктомия) неизбежно возникает комплекс патологических симптомов, что отрицательно влияет на качество жизни пациенток.

За последние годы в литературе [13, 15, 16] описываются доступные альтернативные методы терапии пациенток с миомой матки без общепринятых хирургических вмешательств (например, эмболизация сосудов матки, сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности – ультразвуковой миолиз).

В то же время, как сообщают А. Lethaby, В. Vollenhoven (2011), многие пациентки отрицательно относятся к инвазивным вмешательствам [17]. Безусловно, многие женщины предпочли бы консервативную терапию лекарственными препаратами, которые подавляют рост миомы, уменьшают кровотечение и боль в области таза. Но, тем не менее, лекарственные препараты не лишены побочных эффектов, и миомы могут прогрессивно расти после отмены лекарства.

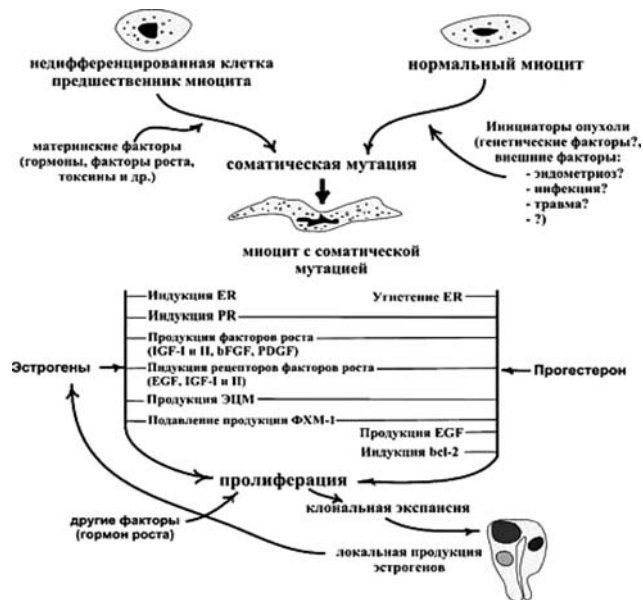


Рис. 3. Предположительная схема патогенеза лейомиомы матки (по Mitchell S. Rein с изменениями и дополнениями); ER – рецепторы эстрогенов; PR – рецепторы прогестерона [34]

Миома, развивающаяся из гладкомышечных волокон матки и соединительнотканых элементов, как нами ранее упоминалось, относится к группе мезенхимальных опухолей с генной мутацией и/или сложных хромосомных изменений и нарушенный сосудистого фактора роста (VSGF), кроме того, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1) [18, 19].

В литературе исследователи отмечают, что миома матки – гормонально зависимое новообразование, содержащее рецепторы к эстрогену и прогестерону [20, 21]. Затем авторы [21] иллюстрируют, что IGF-1 стимулирует клеточный рост миомы матки, повышает пролиферативные процессы и подавляет апоптоз, в то время как прогестерон (отдельно или в сочетании с эстрадиолом) снижает регуляцию матричной РНК (мРНК) IGF-1 и экспрессию белка в клетках миомы (рис. 3).

Совсем недавно было принято считать, что эстроген является основным патогенетическим фактором развития миомы матки. Но в последние годы появились многочисленные клинические, гормональные, гистологические и рандомизированные фармакологические исследования, доказывающие ключевую роль прогестерона в генезе миомы матки. Много сторонников прогестероновой теории [20, 22] появилось в последнее время, которые считают, что в реализации ауто- и паракринных влияний на рост и развитие опухоли и инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений прогестерон играет большую роль, чем эстроген. Авторы некоторых работ полагают, что нарушение процесса апоптоза также играет важную роль в развитии миомы матки. [21] Определено, что эстрадиол оказывает ингибирующее действие, а прогестерон – стимулирующее влияние на экспрессию фактора торможения апоптоза (ФТА) в узлах миомы. Наверное, это является одним из молекулярных механизмов, приводящих в результате подавления апоптоза к усиленному росту опухоли.

В своих работах некоторые исследователи [23] описали эффективность прогестагенов или внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ЛНГ-ВМС) у пациенток в период менопаузального перехода с «симптомными» миомами матки для снижения кровопотери при обильных маточных кровотечениях (ОМК) или размеров миомы. Исследователями установлено, что использование ЛНГ-ВМС намного снижает объем кровопотери при ОКМ, повышает уровень гемоглобина, но в то же время ее влияние на состояние миомы минимально или равно нулю.

Ряд исследователей [17, 24, 25] информируют об использовании а-ГнРГ (лейпрорелин, трипторелин, бусерелин, гозерелин) в течение 3–6 мес в качестве предоперационной подготовки перед удалением миомы матки и, в отдельных случаях, чтобы уменьшить ее размер, объем кровопотери при ОМК и анемию, для повышения эффективности предстоящих лапароскопических или вагинальных хирургических вмешательств. Однако, как отмечают Y. Zaidieva, A. Glazkova [11], этот класс препаратов имеет такие побочные эффекты, как возникновение симптомов менопаузы и снижение плотности костной ткани, а также развитие рецидива миомы до прежних размеров в течение нескольких недель после прекращения лечения. Побочные эффекты, вызванные гипоэстрогенией, могут быть купированы или снижены назначением «add-back»-терапии (например тиболона) и/или использованием лекарственных средств, оказывающих антирезорбтивное влияние на костную ткань.

G. Verushalmi и соавторы (2014) [26], Q. Shen и соавторы (2013) [27] показали, что у пациенток с «симптомными» миомами применение мифепристона в дозах от 2,5 до 25 мг/сут в течение 3–6 мес уменьшает размеры миомы и связанные с ней симптомы (маточное кровотечение, боль в области таза, сдавление тазовых органов, анемия, дисменорея). А также не обнаружено значимой разницы в частоте развития атипичической гиперплазии эндометрия между женщинами, применяющими гормональную терапию, и группой плацебо. Но, тем не менее, обнаружены большие индивидуальные различия, связанные с уменьшением размеров миоматозных узлов.

Группа ученых исследовали экспрессию генов, связанных с гетерогенной реакцией в узлах миомы [28]. Согласно полученным исследователями результатам у пациенток с положительным эффектом при лечении мифепристоном (50 мг, через день в течение 12 нед до операции) показатели гена glutathione-s transferase mu 1 (GSTM1) были значительно выше по сравнению с таковыми у пациенток, резистентных к данному препарату. Приведенные результаты демонстрируют, что миома матки не только эстрогено-, но и прогестеронозависимая опухоль. Диагностика генов способствует нахождению надежного биомаркера для оптимизации лечения пациенток с миомой матки [28].

Терапия симптомов миомы матки улипристала ацетатом

Улипристала ацетат (УПА) считается синтетическим селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМРП) и эффективным средством экстренной контрацепции [29, 30]. Множество исследователей информируют, что УПА имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона А и В в миометрии и меньшее сродство к рецепторам глюкокортикоидов по сравнению с мифепристоном [31–33]. Авторы сообщают, что УПА оказывает проапоптотический и антипролиферативный эффект на клеточном уровне в узлах миомы матки.

F. Levens и соавторы, L. Nieman и соавторы провели первые клинические исследования, которые показали хорошо сбалансированные отношения между эффективностью и переносимостью при лечении УПА больших с «симптомными» миомами матки [1, 2]. В контролируемых рандомизированных испытаниях установлено улучшение качества жизни при лечении УПА женщин с «симптомными» миомами матки. В современных многоцентровых клинических исследованиях J. Donnez и соавторов (2012), А. Роров и соавторов (2014) были изучены эффективность и безопасность УПА при лечении пациенток с миомой матки [3, 4]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании PEARL-1 (PGL4001 против плацебо) приняли участие 242 пациентки в возрасте 18–50 лет, которые до операции принимали УПА (5 или 10 мг/сут) или плацебо в течение 13 нед. Исследователи отмечают, что критериями включения были размеры матки, соответствующие <16 нед беременности, и узлов миомы матки от >3 до 10 см, диагностированные при магнитно-резонансной томо-

графии, а также наличие маточных кровотечений и анемии. Данное исследование демонстрирует, что контроль над ОМК достигнут в 91%, 92% и 19% соответственно для 5 мг УПА, 10 мг УПА и плацебо. Число случаев аменореи составило 73%, 82% и 6%, в то время как изменения объема миомы составило -21%, -12% и +3% соответственно.

Больше всего у пациенток, принимавших УПА, распространенными побочными эффектами были болезненность грудных желез, головная боль, сравнимые с таковыми в группе сравнения. Эти же авторы сообщают, что СМРП вызывают гистологические преобразования структуры эндометрия, которые в Европейской литературе принято обозначать как РАЕС (progesterone receptor modulator associated endometrial changes) – изменения эндометрия, связанные с модулятором рецепторов прогестерона [3, 4]. Данные изменения обратимы и не относятся к гиперпластическим процессам эндометрия. Во время лечения УПА были зафиксированы гистологические (доброкачественные) изменения эндометрия, которые исчезали через 6 мес после терапии.

Исследователи [5] отмечают, что у пациенток, принимавших участие в исследовании PEARL-I (вторичный результат), на фоне применения УПА имелись нерегулярные кровотечения: у 26,9% женщин, получавших 5 мг/сут, и у 28,7% тех, кто получал 10 мг/сут. У пациенток группы плацебо сохранялись ациклические кровотечения, однако у 4 из 48 пациенток отмечено спонтанное уменьшение объема кровопотери и у 1 была аменорея. У небольшой части пациенток, получавших УПА, ациклические кровотечения (длительные, частые, межменструальные или нерегулярные) имели место с наличием субмукозной (подслизистой) миомы. Следовательно, наличие подслизистой миомы матки может снизить эффективность УПА при лечении кровотечений.

В проводимом рандомизированном в параллельных группах двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PEARL-II (PGL4001 против а-ГнРГ) принимали участие 307 пациенток [6]. Автор оценивал эффективность УПА (5 и 10 мг/сут) в сравнении с а-ГнРГ – лейпрорелина ацетатом (3,75 мг) при лечении миомы матки в течение 3 нед. В конце исследования при применении всех трех гормональных препаратов уменьшились размеры крупных миом. При этом размеры крупных узлов уменьшились на 36% при приеме низкой дозы УПА, на 42% – при приеме высокой дозы УПА и на 53% – при применении лейпрорелина ацетата. А также на фоне приема а-ГнРГ установлено более значимое уменьшение объема матки (47%) по сравнению с таковым при лечении УПА (20–22%; p<0,05). Отмечены побочные реакции у 11% и 10% пациенток, получавших УПА, и у 40% пациенток соответственно, использующих а-ГнРГ.

В своей обзорной публикации Y. Zaydieva, A. Glazkova (2016) отмечают, что толщина эндометрия в группах лечения УПА была в 2 раза больше по сравнению с его толщиной при лечении а-ГнРГ (9,4 и 10,7 мм для женщин, получавших УПА в дозе 5 и 10 мг/сут соответственно) [11]. У одной пациентки, получавшей 5 мг/сут УПА, обнаружена простая гиперплазия эндометрия. Через 180 дней после лечения существенных различий толщины эндометрия в группах не диагностировано. Снижение объема миомы сохранялось в течение более длительного периода наблюдения при приеме УПА по сравнению с его снижением у пациенток, получавших а-ГнРГ. Менструальный цикл возобновился через 1 мес после лечения УПА и через 1,5 мес после терапии а-ГнРГ.

Согласно Европейскому агентству в 2012 г. препарат УПА получил лицензию по лекарственным препаратам для лечения «симптомных» миом (5 мг/сут) на протяжении 90 дней или в качестве предоперационной подготовки.

В 2014 г. ряд исследователей информировали о предварительных результатах эффективности и безопасности терапии пациенток с миомой матки УПА (10 мг/сут) в течение 90 дней (многоцентровое открытое исследование PEARL-III) [6, 7]. По окончании 3-месячного курса лечения УПА следовало десятидневный период лечения норэтистерона ацетатом (НЭТА) в дозе 10 мг/сут

или плацебо в режиме двойного слепого рандомизирования. Авторы сообщают, что во время приема УПА у 79% пациенток диагностирована аменорея, а уменьшение объема узлов миомы в среднем составило 45%. Проведенная оценка эндометрия на фоне терапии УПА выявила доброкачественные гистологические изменения без признаков гиперплазии, в то время как в группе пациенток, принимавших НЭТА, изменений объема миомы и толщины эндометрия не было установлено. Исследователи [5, 6] сообщают, что различные побочные реакции регистрировали в легкой или умеренной форме в течение нескольких курсов терапии и не чаще, чем сообщалось в базовых исследованиях (PEARL-I и II). А также необходимо отметить, что все результаты биопсии эндометрия имели доброкачественные изменения без гиперплазии, а применение НЭТА не влияло на размеры миомы матки.

М. Lausckx и соавторы отмечают, что после окончания терапии время наступления беременности и коэффициент рождаемости были зарегистрированы в небольшой группе женщин, которые планировали зачатие [8]. Так, из 52 женщин, включенных в исследование PEARL-II и III, у 21 пациентки было диагностировано бесплодие. У 18 наступила беременность, из них у 3 выявлена двойня. Из них у 12 пациенток роды закончились рождением живого плода и у 6 – спонтанным выкидышем. Во время беременности роста миомы не наблюдали.

Имеются публикации, где показано, что в небольшом контролируемом исследовании у пациенток в период менопаузы с «симптомными» миомами изучали эффект УПА в дозе 5 мг/сут в течение 90 дней. В группе сравнения были женщины, которым проводили двустороннюю эмболизацию маточных артерий. По результатам УЗИ и доплерографического картирования оценивали объем миомы и скорость кровотока в кровеносных сосудах. После 90 дней терапии в наблюдаемых группах регистрировали одинаковое уменьшение объема миомы. Как сообщают P. Czuczwarz и соавторы, кроме того, обнаружено снижение индексов васкуляризации узлов миомы по сравнению с исходными данными [9]. При этом снижение кровотока в узлах миомы было более выражено в группе пациенток с эмболизацией сосудов, чем при приеме УПА.

Авторы провели оценку эффективности и безопасности применения препарата УПА при терапии женщин в поздний репродуктивный период с миомой матки малых размеров в течение 90 дней в дозе 2 мг [9]. В проводимом открытом проспективном исследовании принимали участие 11 пациенток, возраст которых колебался от 24 до 44 лет (средний возраст – $38 \pm 0,5$ года), не планирующих беременность в ближайшее время. У обследованных пациенток возраст диагностирования миомы матки составлял от 24 до 43 лет, в среднем – $34 \pm 0,45$ года.

На этапе проведенного скрининга у 4 пациенток диагностирована гиперполименорея (от 5 до 7 дней), у 2 пациенток – меноррагия (более 7 дней обильно со сгустками, максимум – до 11 дней); у одной пациентки отмечалось нарушение менструального цикла: межменструальные кровяные выделения и метроррагия.

Характер расположения миоматозных узлов в большинстве случаев был преимущественно интралигаментарным – у 8 женщин,

у 1 пациентки – интралигаментарная локализация узла и у 2 женщин миоматозный узел имел тенденцию к центростремительному росту. Миоматозные узлы по размерам наблюдались от 6 до 45 мм в диаметре, что в среднем составило $17,4 \pm 9,1$ мм. По результатам УЗИ через 90 дней лечения обнаружено достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов почти у 1/2 обследованных пациенток. Размеры узлов колебались от 7 до 24 мм ($12,2 \pm 4,4$ мм). У остальных пациенток регистрировали стабилизацию или тенденцию к уменьшению размеров миоматозных узлов. У 3 женщин размеры миоматозных узлов исходно не превышали 15 мм в диаметре, через 90 дней использования препарата УПА при контрольном УЗИ миоматозных узлов не было выявлено. Размеры матки исходно соответствовали ее величине при 6–8 нед гестации.

После 90 дней лечения УПА размеры матки уменьшились у каждой третьей пациентки до нормальных, у остальных – соответствовали величине матки при 7 нед беременности. Толщину эндометрия (на 5–7-й день цикла) исходно у обследованных пациенток регистрировали от 4 до 9 мм ($6,4 \pm 1,2$ мм), без признаков гиперплазии и однородной эхоструктуры. Спустя 90 дней лечения имело место клинически значимое увеличение толщины эндометрия от 5 до 12 мм, что в среднем составило $7,2 \pm 2,4$ мм (у 2 пациенток – толщина эндометрия 10 и 12 мм на фоне 3 мес аменореи). Согласно результатам УЗИ признаков гиперпластического процесса не регистрировали: эндометрий однородной структуры, без выраженных локусов кровотока.

На фоне проведенной терапии ни у одной женщины дисфункциональных ациклических кровотечений прорыва не наблюдалось. У 2 женщин после 30 дней приема препарата УПА наблюдались скудные менструации, затем у них была диагностирована аменорея. У 9 женщин после приема одной упаковки препарата отмечали аменорею. От участия в исследовании через 1 мес после начала приема препарата одна женщина отказалась из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии.

После отмены лечения менструальный цикл восстановился у всех пациенток: через 30–60 дней – умеренные кровяные выделения в течение 5–7 дней были у 8 пациенток и обильные – до 6–7 дней регистрировались у 3 пациенток. При проведенном контрольном УЗИ на 5–7-й день менструального цикла толщина эндометрия не превышала 5–6 мм у всех пациенток. Ни в одном случае не регистрировали побочные проявления, вызванные снижением уровня эстрогенов, а именно: «приливы», перепады настроения, нарушение сна, а также диспепсические и другие проявления.

Как информируют исследователи, несмотря на то что препарат УПА уменьшает различные клинические симптомы миомы матки, ее размеры и объем, менее часто вызывает побочные эффекты, чем другие методы гормональной коррекции (например аналоги α -ГнРГ), вопросы по его долгосрочному применению для лечения «симптомных» миом матки, соотношение эффективности и безопасности такого применения требуют проведения дальнейших исследований [10].

Сучасне уявлення про міому матки та її лікування П.М. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, А.А. Бондаренко

Міома матки – доброякісна, моноклональна, добре відмежована, капсульована пухлина, яка формується з гладком'язових клітин шийки або тіла матки, – одна з найбільш поширених доброякісних утворень. Виникнення і розвиток міоми матки – мультифакторний процес, який і поясне настільки часте її поширення і різноманітність самої пухлини як за морфогістохімічними особливостями, так і за клінічними проявами. З метою передопераційної підготовки перед видаленням вузлів пацієнткам із «симптомною» міомою матки призначають агоністи гонадотропін-релізинг-гормону, антагоністи прогестерону (міфепристон).

У літературі є публікації про використання синтетичного селективного модулятора прогестеронових рецепторів – уліпрісталу ацетату (УПА) не тільки для передопераційної підготовки пацієнток з міомою матки, але і з метою консервативної їх терапії протягом 90 днів. Згідно з отриманим результатом одного з досліджень, під час спостереження 11 пацієнток з міомою матки зареєстровано достовірне зменшення розмірів міоматозних вузлів у 1/2 обстежених жінок.

Незважаючи на те що лікування селективним модулятором прогестеронових рецепторів значно зменшує клінічний прояв і збільшення міоми матки питання щодо ефективності і безпеки його довгострокового застосування у пацієнток із «симптомною» міомою матки все ж потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: консервативне лікування, міома матки, модулятор прогестеронових рецепторів, уліпрісталу ацетат.

The modern concept of uterine cancer and its treatment
P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,
I.S. Tsehmistrenko, A.A. Bondarenko

Uterine fibroids – benign, monoclonal, well-demarcated, encapsulated tumors originating from the smooth muscle of the uterus or cervix cells in the body – one of the most common benign tumors.

The emergence and development of uterine fibroids – a multifactorial process, which explains the frequent dissemination and heterogeneity of the tumor itself both morfogistohimicheskim characteristics and clinical manifestations. With the aim of preoperative preparation before removing nodes from patients' symptomatic uterine myoma appointed agonist of gonadotropin-releasing hormone, progesterone antagonists (mifepristone).

In the literature there are publications on the use of synthetic selective progesterone receptor modulator – ulipristal acetate not only for preoperative preparation of patients with uterine myoma, but also to their conservative therapy for 90 days.

According to the result of a study conducted by the authors of the publication under the supervision of 11 patients with uterine myoma, reported a significant decrease in the size of fibroids in women surveyed 1/2.

Despite the fact that the treatment of selective progesterone receptor modulator reduces the clinical manifestations and the growth of uterine fibroids, the efficacy and safety of its long-term use in patients with «symptomatic» myoma uteri nevertheless calls for further study

Key words: conservative treatment of uterine fibroids, progesterone receptor modulator, ulipristal acetate.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Levens E.D. CDB-2914 for uterine leiomyoma treatment: a randomized controlled trial /C. Potlog-Nahari, A.Y. Armstrong, R. Wesley, A. Premku-mar, D.L. Blithe //Obstet Gynecol. – 2008. – V. 111(5). – P. 1129–1136.
- Nieman L.K. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study /W. Blocker, T. Nansel, S. Mahoney, J. Reynolds, D. Blithe, R. Wesley, A. Armstrong //Fertil Steril. – 2011. – V. 95(2). – P. 767–772.
- Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery: REALT I Study Group //T.F. Tatarchuk, P. Bouchard //N Engl J Med. – 2012. – V. 366. – P. 409–420.
- Popov A.A. Surgical and medical treatment in reproductive-aged patients with uterine myoma /O.V. Machanskite, T.N. Manannikova //Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2014. – V. 14(5). – P. 111–114.
- Barlow D.H. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo /M.A. Lumsden, B.C. Fauser, P. Terrill, E. Bestel //Hum Reprod. – 2014. – V. 29. – P. 480–489.
- Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery PEARL II Study Group //T.F. Tatarchuk, P. Bouchard, L. Puscasiu, N.F. Zakharenko, T. Ivanova, G. Ugocsai, M. Mara, M.P. Jilla, E. Bestel, P. Terrill, I. Osterloh, E. Loumaye //N Engl J Med. – 2012. – V. 366. – P. 421–429.
- Donnez J. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate //F. Vazquez, J. Tomaszewski, K. Nouri, P. Bouchard, B.C. Fauser, D.H. Barlow, S. Palacios, O. Donnez, E. Bestel, I. Osterloh, E. Loumaye //Fertil Steril. – 2014. – V. 101. – P. 1565–1573.
- Luyckx M. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids /L.J. Squifflet, P. Jadoul, R. Votino, M.M. Dolmans, J. Donnez //Fertil Steril. – 2014. – V. 102(5). – P. 1404–1409.
- Czuczwar P. Comparison of influence of ulipristal acetate and uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by 3D ultrasound: a prospective observational study /S. Wozniak, P. Szkodziak, W. Wrona, T. Paszkowski //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. – V. 44. – P. 360.
- Nagy B. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids /G. Timar, J. Jozwiak-Hagymasy, G. Kovacs, G. Meresz, I. Vamossy, T. Agh, A. Laszlo, Z. Voko, Z. Kalo //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – V. 175. – P. 75–81.
- Zaidieva YA.Z. Treatment in patients with uterine myoma: Facts and unsolved problems /N.A. Glazkova //Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2016. – V. 16(2). – P. 37–41.
- Qi L. Relationship between hysterectomy and admixture in African American women /R. Nassir, R. Kosoy, L. Garcia, L. Waetjen, H.M. Ochs-Balcom, M. Gass, J. Robbins, M.F. Seldin //Am J Obstet Gynecol. – 2013. – 208(279). – P. 1–7.
- Lopez F.R. EMAS position Statement: management of uterine fibroids /L. Ornat, I. Ceausu, H. Depypere, C.T. Erel, I. Lambrinoudaki, K. Schenck-Gustafsson, T. Simoncini, F. Tremolieres, M. Rees //Maturitas. – 2014. – V. 79. – P. 106–116.
- Munro M.G. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age /H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser //Int J Gynaecol Obstet. – 2011. – V. 113. – P. 3–13.
- Dreisler E. European Menopause and Andropause Society. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women /L.G. Poulsen, S.L. Antonsen, I. Ceausu, H. Depypere, C.T. Erel, I. Lambrinoudaki, F.R. Perez-Lopez //Maturitas. – 2013. – V. 75. – P. 181–190.
- Patel A. Alternative therapies in management of leiomyomas /M. Malik, J. Britten, J. Cox, W.H. Catherino //Fertil Steril. – 2014. – V. 102. – P. 649–655.
- Lethaby A. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas) /B. Vollenho-ven //BMJ Clin Evid (Online). – 2011. – V. 2011. – P. 0814.
- Bulun S.E. Uterine fibroids //N Engl J Med. – 2013. – V. 369. – P. 1344–1355.
- Tal R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy /J.H. Segars //Hum Reprod Update. – 2013. – V. 20. – P. 194–216.
- Maruo T. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis /N. Ohara, J. Wang, H. Matsuo //Hum Reprod Update. – 2004. – V. 10. – P. 207–220.
- Yamada T. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. /S. Nakago, O. Kurachi, T. Yamada, S. Nakago, O. Kurachi, J. Wang, S. Takekida, H. Matsuo, T. Maruo //Hum Reprod. – 2004. – V. 19. – P. 815–821.
- Doherty L. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management /L. Mutlu, D. Sinclair, H. Taylor //Reprod Sci. – 2014. – V. 21. – P. 1067–1092.
- Sangkomkamhang U.S. Progestogens or progesterone-releasing intrauterine systems for uterine fibroids //P. Lumbiganon, M. Laopai-boon, B.W. Mol //Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – V. 2. – CD008994.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of GnRH agonists and possible increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases. 2010 May 3.
- Zhang Y. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis //L. Sun, Y. Guo, Z. Huang, T. Zhu, J. Gu, Y. He, W. Wang //Obstet Gynecol Surv. – 2014. – V. 69. – P. 100–108.
- Yerushalmi G.M. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyoma: an open-label study //Y. Gilboa, A. Jakobson-Setton, Y. Tadir, C. Goldchmit, D. Katz, D.S. Seidman //Fertil Steril. – 2014. – V. 101. – P. 496–500.
- Shen Q. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis //Y. Hua, W. Jiang, W. Zhang, M. Chen, X. Zhu //Fertil Steril. – 2013. – V. 100. – P. 1722–1726.
- Engman M. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment //S. Varghese, K. Lagerstedt Robinson, H. Malmgren, A. Hammarso, B. Bystrom, P.G. Lalitkumar, K. Gemzell-Danielsson //PLoS One. – 2013. – V. 8. – e80114.
- Richardson AR. Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception //F.N. Maltz //Clin Ther. – 2012. – V. 34. – P. 24–36.
- Brazert M. Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology //M.P. Korman, L.A. Pawelczyk //Ginekol Pol. – 2013. – V. 84. – P. 794–800.
- Attardi B.J. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogesterins with reduced antilucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914 //J. Burgenson, S.A. Hild, J.R. Reel, R.P. Blye //Mol Cell Endocrinol. – 2002. – V. 188. – P. 111–123.
- Blithe D.L. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications //L.K. Nieman, R.P. Blye, P. Stratton, M. Passaro //Steroids. – 2003. – V. 68. – P. 1013–1017.
- Horak P. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo //M. Mara, P. Dunder, K. Kubinova, D. Kuzel, R. Hudecek, R. Chmel //Int J Endocrinol. – 2012. – Article ID 436174.
- Shimomura Y. Up-Regulation by progesterone cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma //H. Matsuo, T. Samoto, T. Maruo //J Clin Endocrinol Metab. – V. 83. – P. 6.
- Schwartz S. Familial aggregation of uterine leiomyomata //L. Voigt, E. Tickman et al. //Am J Epidemiol. – 2000. – V. 151. – P. 10.
- Marshall L.M. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata //D. Spiegelman, M. Goldman et al. //Fertil Steril. – 1998. – V. 70. – P. 432–439.

Статья поступила в редакцию 08.07.2016