

Миомэктомия у бессимптомных пациентов для улучшения фертильности и/или снижения частоты выкидышей: рекомендации

Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины
Американское общество репродуктивной медицины, Бирмингем, Алабама

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30493-4](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30493-4)

Целью этого систематического обзора является оценка влияния миомы матки на вероятность наступления и потери беременности, а также влияние миомэктомии на результаты беременности у женщин без симптомов. В данное время недостаточно доказательств того, что наличие миомы снижает вероятность наступления беременности. Однако есть доказательства того, что миомэктомия (открытая или лапароскопическая) для миом, деформирующих полость матки (интрамуральные или интрамуральные с подслизистым компонентом), улучшает показатели беременности и снижает риск ранней потери беременности. Также существует доказательство того, что гистероскопическая миомэктомия для миом, деформирующих полость матки, улучшает клинические показатели беременности, однако недостаточно доказательств влияния этой процедуры на вероятность рождения ребенка или ранней потери беременности. В то же время для женщин с асимптомными, деформирующими полость матки, миомами миомэктомия может считаться оптимизирующей результаты беременности. (*Fertil Steril* 2017; 108: 416-25. 2017 Американское общество репродуктивной медицины).

Миома матки (лейомиома, миомы, фибромы) является наиболее распространенной опухолью репродуктивного тракта с суммарной частотой 70% у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Эти доброкачественные моноклональные опухоли более распространены среди женщин африканского происхождения и характеризуются наличием наиболее тяжелых симптомов у этой категории пациентов [3, 4]. По сравнению с европейскими женщинами с симптоматическими миомами женщины африканского происхождения обычно обращаются к врачам в более молодом возрасте со значительно более выраженной патологией (большой размер и число) [3].

Согласно данным Бюро переписи населения США (US Census Bureau) за 2007 год, было зарегистрировано более 355 000 случаев обращения к врачу, связанных с миомой [5]. По оценкам частоты госпитализации, связанной с миомой, к 2050 году она увеличится на 23%, что в основном связано с меняющейся демографией страны [5]. Согласно базе данных Nationwide Nation (NIS) 2007 года (www.hcup-us.ahrq.gov), миомэктомия составляет 30 000 из этих госпитализаций. Частота миомэктомии составляет 9,2 на 10 000 женщин среди афро-американских женщин и 1,3 на 10 000 – среди белых женщин [5].

Предшествующие исследования иллюстрируют успешное использование миомэктомии для облегчения симптомов и улучшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем [6]. В то же время, были значительные разногласия в отношении влияния миомы матки на показатели рождаемости и беременности, особенно по вопросу удаления миомы у бессимптомных женщин для улучшения показателей фертильности или беременности.

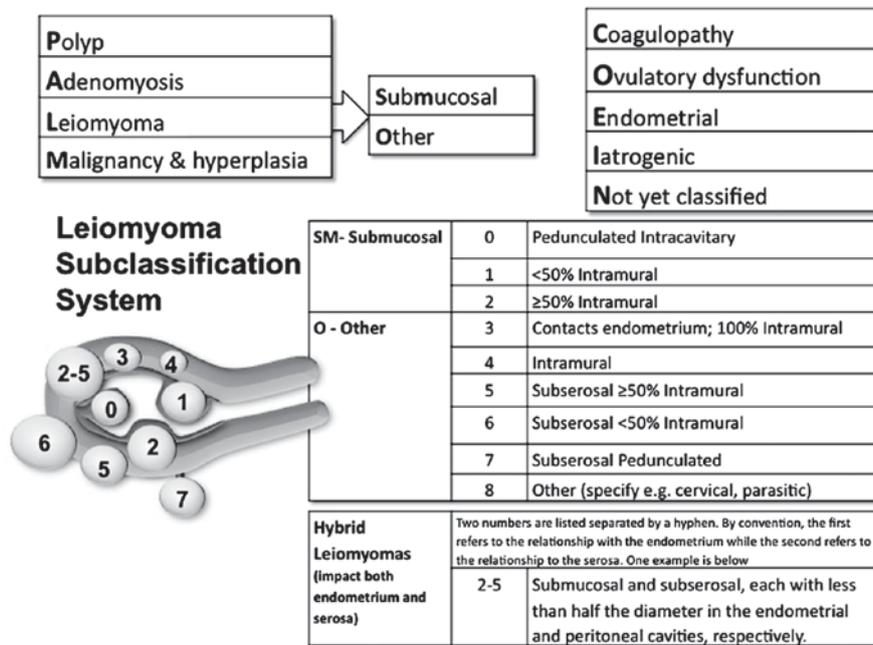
Кроме того, важным вопросом является использование согласованной терминологии для определения местоположения миомы и определения влияния различных типов ми-

омы на фертильность. Большинство врачебных обществ и клинических исследований используют схему International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) для определения местоположения фибромы (рисунок) [7].

Ограничения в литературе

Данные, оценивающие репродуктивные исходы, связанные с миомами, получены в основном из наблюдательных исследований. Такие исследования проблемные и неоднозначные, поскольку они подвержены риску смещения и включают смешанные переменные. Например, женщины с миомами, как правило, старше, по сравнению с женщинами без миом, также наблюдается тенденция представления разных, четко определенных этнических групп. В отношении исследований, оценивающих преимущества миомэктомии, литература в основном состоит из исследований уровня II и III, которые включают небольшие гетерогенные популяции пациентов (бесплодные и фертильные, симптоматические и бессимптомные), характеризуют миомы непоследовательно (с точки зрения местоположения, размера и количества) и часто непоследовательно или не всесторонне оценивают клинически значимые репродуктивные исходы, такие, как время до наступления беременности, частота клинической беременности, коэффициент рождаемости и коэффициент выкидыша. Кроме того, гетерогенность, наблюдаемая в размерах и расположении миом, затрудняет обобщение результатов, поскольку обе эти переменные непоследовательно характеризуются в исследованиях и могут модифицировать симптомы, а также хирургические результаты. Лапароскопические исследования чаще всего включают пациентов с субсерозными миомами и редко – пациентов с миомами, имеющими субмукозный компонент, которые чаще встречаются в сериях случаев, касающихся абдоминальных миомэктомий и обычно состоящих из пациентов с большими миомами.

Кроме того, во многих исследованиях основное внимание уделяется популяции женщин, которым применили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); однако другие включают «бесплодных» женщин при отсутствии описания способов зачатия после операции. Большинство систематических обзоров включают субъектов с природными зачатиями, так же, как и беременности в результате ВРТ. Кроме того, большинство исследований небольшие, с недостаточной мощностью для выявления клинически значимых ассоциаций. В результате интерпретация данных о влиянии различных хирургических путей миомэктомии на зачатие и частоту потери беременности затруднительна. Также трудно разработать определенные клинические рекомендации из-за гетерогенности расположения и размеров лейомиом, разнообразия клинических симптомов и диапазона методологий и конечных точек исследований в доступной литературе. Целью этого систематического обзора является оценка наличия доказательств того, что миома матки влияет на вероятность наступления беременности и раннюю потерю беременности соответственно, а также оценка влияния миомэктомии на



International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system for fibroid location. (Adapted from Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet 2011;113:3-13. Published by Elsevier Ireland Ltd. Reprinted by permission of Elsevier [7]).

ASRM. Myomas, myomectomy, and fertility. Fertil Steril 2017.

течение беременности и показатели рождаемости у бессимптомных женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то что акушерские результаты важны для рассмотрения, их обсуждение выходит за рамки данного документа.

МЕТОДЫ

Это руководство по клинической практике основывалось на систематическом обзоре литературы, проведенном в электронной базе данных MEDLINE через PubMed от 3 марта 2016 года. Не устанавливалось никаких ограничений относительно времени публикаций или языка, однако впоследствии были отобраны статьи на английском языке. В результате поиска и экспертизы первичных и обзорных статей было отобрано 1785 исследований, из которых 88 были включены в обзор.

Было использовано сочетание следующих медицинских рубрик или текстовых слов:

- аборт;
- ВРТ;
- вспомогательные репродуктивные технологии;
- рождение;
- эмболизация;
- перенос эмбрионов;
- эндоскопия;
- фертильность;
- оплодотворение in vitro;
- миома;
- фиброма;
- фибромиома;
- гистероскопия;
- внутриматочное осеменение;
- внутриматочная патология;
- экстракорпоральное оплодотворение;
- ВМИ;
- ЭКО;
- лапароскопия;
- лапаротомия;
- лейомиома;

- метропластика;
- выкидыш;
- миомэктомия;
- беременность;
- исход беременности;
- удаление;
- репродуктивные технологии;
- новообразования матки.

Первоначально заголовки потенциально релевантных статей были проверены и пересмотрены для разработки критериев включения/исключения. В конечном счете оценивались только исследования, которые соответствовали критериям включения. Исследования включались, если они соответствовали одному из следующих критериев: первичные доказательства (клинические испытания), в которых оценивалась эффективность процедуры, коррелированная с мерой исхода (беременность, овуляция или показатели рождаемости); мета-анализ; соответствующие статьи из библиографий идентифицированных статей.

Четыре члена независимой группы рассмотрели полные статьи, которые потенциально соответствовали критериям отбора. Окончательное решение о включении или исключении принималось при рассмотрении статей в полном объеме. Разногласия рецензентов относительно включения обсуждались и решались путем консенсуса или арбитража после консультации с независимым рецензентом / эпидемиологом.

Уровень доказательности оценивался с использованием следующей системы классификации и присваивался для каждой ссылки в библиографии:

- Уровень I Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
- Уровень II Систематический обзор комбинаций РКИ, контролируемых исследований без рандомизации и когортных исследований
- Контролируемые исследования без рандомизации
- Когортные исследования

- Исследования случай–контроль
- Уровень III Описательные исследования, серии случаев, отчеты о случаях, письма, несистематические обзоры, мнения, основанные на клиническом опыте, и отчеты экспертных комитетов.

Сила рекомендаций была оценена следующим образом:

Класс А: Есть хорошие доказательства, подтверждающие рекомендации, как за, так и против.

Класс В: Есть доказательства для поддержки рекомендаций, как за, так и против.

Класс С: Недостаточно доказательств, подтверждающих рекомендации, за или против.

КАКОВО ВЛИЯНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ?

Лейомиомы матки могут вызывать явные анатомические нарушения маточной архитектуры. В частности, подслизистые лейомиомы могут влиять на полость эндометрия, тем самым достоверно влияя на имплантацию и развитие эмбриона. Также миомы могут иметь интрамуральное и субсерозное расположение. Такие лейомиомы могут достигать больших размеров вплоть до появления симптомов тазового давления или боли и могут потенциально нарушать фертильность и течение беременности. В этом документе рассматриваются данные обсервационных исследований, сравнивающих репродуктивные результаты у женщин с и без миом. Документ разделен на две части: исследования, в которых оценивается влияние фибром на вероятность достижения беременности и исследований, которые оценивают влияние миомы на вероятность сохранения беременности.

Вероятность достижения беременности

Частота самопроизвольной беременности. Имеются ограниченные данные, оценивающие влияние бессимптомных миом на вероятность наступления природной беременности. Только одно обсервационное исследование сравнивало время согласно самоотчетам пациентов о беременности с и без миом, которые не получали лечения относительно бесплодия. В этом исследовании не было найдено достоверной связи между наличием, типом, расположением или размером миомы, а также временем наступления беременности [8]. Основным ограничением этого исследования является то, что включались только беременные, поэтому фертильность не оценивалась проспективно у небеременных женщин. Таким образом, данный дизайн исследования может привести к искажению результатов в сторону неспособности найти существенную связь.

Частота беременности, наступившей с помощью применения репродуктивных технологий. Большинство доступных данных включают исследования, оценивающие влияние фибромиом на успех лечения бесплодия, особенно оплодотворение *in vitro* (ЭКО). В нескольких проспективных когортных исследованиях изучалось влияние лейомиом на беременность после ЭКО. Наибольшее исследование показало снижение частоты клинической беременности относительно трансплантации эмбрионов (23,3% у женщин с интрамуральными миомами ≤ 5 см (средний размер составлял 2,3 см, а 90% – 2,1–2,5 см) по сравнению с 34,1% у женщин без миомы) [9]. Однако это исследование подверглось критике, так как женщины с лейомиомами ($n=112$) были старше (36,4 года по сравнению с 34,6 года в группе без миом [$n=322$]), и результаты, возможно, подверглись смещению из-за возраста. Проспективное исследование у женщин с фибромиомами, не деформирующими полость матки, и бесплодными женщинами без фибромиом в качестве группы контроля показало снижение показателей клинической беременности и родов [10]. В группе с миомами насчитывалось 34 клинические беременности (37%) и 30 родов (33%), в контрольной группе – 48 клинических беременностей (53%) и 44 родов (48%). Средний размер миом составлял 28,7 мм. Еще одно проспективное когортное исследование показало, что у женщин с миомами, не деформирующими полость матки ($n=77$), наблюдались сходные показатели беременности при переносе эмбрионов по сравнению с женщинами без миом ($n=312$) [11]. Несколько других исследований, посвященных этой проблеме, являются ретроспективными, и большинство из них не могут продемонстрировать разницу между затронутыми и незатронутыми группами [12–21]. Из оставшихся ретроспективных исследований были получены данные для поддержки [22–29] и опровержения [23, 30–33] отрицательного воздействия лейомиом на клиническую беременность или показатели рождаемости. Попытки консолидировать данные усложняются из-за существенных вариаций в характеристиках популяции пациентов и изучаемых лейомиом.

Эти различия в типе лейомиом и характеристиках пациентов также ограничивают способность определять, насколько размер и местоположение лейомиомы влияют на репродуктивные исходы. Например, лейомиома в 2,5 см, которая идентифицируется как субсерозная, может иметь минимальное влияние на исход беременности, тогда как субмукозная лейомиома такого же размера может оказать большое влияние. Кроме того, многие женщины страдают от множественных лейомиом, а набирать женщин, у которых одинаковое количество, размер и местоположение лейомиомы, чтобы устранить эти факторы смещения, чрезвычайно трудно. Поэтому исследования показали противоречивые результаты в отношении репродуктивных исходов, связанных с размером миомы. Например, некоторые данные подтверждают, что более крупные лейомиомы $>2,85$ см [23] или $>3,0$ см [34] отрицательно влияют на фертильность, в то время как другие исследования показывают, что лейомиомы <5 см не оказывают никакого влияния [8, 16, 18, 24, 30, 31]. Кроме того, исследования показывают, что местоположение и число не являются хорошими предикторами в отношении репродуктивной функции [16, 28, 30, 35, 36], однако многие из этих исследований специально исключали женщин, у которых диагностированы субмукозные лейомиомы. Учитывая противоречивые результаты, невозможно дать никакой конкретной рекомендации.

Вероятность сохранения беременности

Нет никаких исследований высокого качества, оценивающих вероятность сохранения беременности у женщин с фибромиомой. Одно из крупнейших эпидемиологических исследований, изучающих связь между фибромиомой и выкидышем, включало более 5500 женщин в течение I триместра беременности с последующим наблюдением за ними до родов. После корректировки потенциально смещающих факторов не было обнаружено различий в риске выкидыша у женщин с и без миомы [37]. С другой стороны, небольшое ретроспективное исследование показало более высокий показатель потери беременности (14% против 7,6%, $P<0,05$, точный тест Фишера) у 143 женщин с миомой по сравнению с 715 женщинами без миомы после документирования сердечных тонов плода в течение I триместра [38]. Оба этих исследования имеют ограничения, касающиеся набора пациентов, поскольку женщин включали во время беременности [38]. Метод и время установления диагноза (либо при антенатальном наблюдении, либо во время УЗ-сканирования во II триместре) могут искусственно смещать результаты в сторону отсутствия ассоциации. Кроме того, необходимо признать, что женщины, которые достигают беременности с лейомиомой, могут быть подгруппой, отличной от женщин, которые, имея лейомиому, пытаются добиться беременности.

Резюме заявления

- Разнообразные исследования, несогласованная классификация, размер, местоположения лейомиомы и недостатки дизайна при наборе пациентов значительно ограничивают интерпретацию результатов существующих исследований, которые оценивают влияние миомы на вероятность достижения и течения беременности.

- Недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения беременности с или без лечения бесплодия. (Класс С)

- Недостаточно доказательств того, что конкретный размер, число или местоположение миомы (за исключением субмукозных или интрамуральных миом, деформирующих полость матки) связаны с уменьшенной вероятностью достижения беременности или повышенным риском ранней потери беременности. (Класс С)

УЛУЧШАЕТ ЛИ МИОЭКТОМИЯ РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ИНТРАМУРАЛЬНЫМИ ИЛИ СУБСЕРОЗНЫМИ ФИБРОМИОМАМИ?

Влияние миомэктомии на частоту беременностей, наступивших без использования репродуктивных технологий.

Женщины с бесплодием и миомой представляют собой уникальную проблему для врачей. Когда возникают выраженные симптомы, связанные с миомой, такие, как тяжелые менструальные кровотечения, или симптомы, связанные с увеличением размера миомы, миомэктомия обычно рекомендуется для облегчения симптомов. Однако в случае женщин, страдающих бесплодием или с рецидивирующей потерей беременности, в отсутствие симптомов, связанных с миомой, рекомендации по лечению менее ясны, учитывая качество литературы, касающейся влияния миомэктомии на результаты фертильности. Учитывая неоднородность данных, исследования, в которых оценивались результаты фертильности после абдоминального подхода (лапароскопическая, роботизированная и открытая миомэктомия), были объединены, чтобы помочь обобщить имеющиеся данные о влиянии миомэктомии на результаты репродуктивной функции.

Существует только одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), которое сравнивало миомэктомию с отсутствием хирургического лечения у женщин с миомой и бесплодием [39]. В этом исследовании 181 женщина с одиночной миомой размером ≤ 4 см и, по меньшей мере, 1 годом бесплодия были рандомизированы на операцию (лапаротомия или гистероскопия: $n=92$ – для удаления миомы против отсутствия операции – $n=89$). Последующее наблюдение продолжалось 1 год. Участникам было предложено проводить «половые акты без использования контрацепции с целью достижения беременности» после операции, никто не получал лечения бесплодия. Клинические показатели беременности оценивались на основании расположения миомы и вмешательства. Миомэктомия не была связана с улучшением показателей беременности у женщин с интрамуральными ($n=23$, 56,5%, не значимо [НЗ]) или субсерозными ($n=11$, 63,6%, НЗ) миомами ≤ 4 см. К сожалению, продолжительность наблюдения в течение года была относительно небольшой, а число женщин в каждой подгруппе было невелико, что ограничивало интерпретацию этих результатов.

Несколько исследований II уровня продемонстрировали улучшение показателей беременности и рождаемости после миомэктомии. В проспективном, нерандомизированном когортном исследовании изучались репродуктивные исходы у 318 женщин с рецидивирующей потерей беременности (≥ 2 выкидышей) или необъяснимым бесплодием. Сравнение проводилось между теми, кто подвергся лапароскопической мио-

эктомии, теми, кто имел миому и не подвергнулся операции, и контрольной группой (необъяснимое бесплодие и отсутствие миомы) [40]. У женщин, перенесших лапароскопическую миомэктомию, были более высокие показатели рождаемости по сравнению с пациентками с миомами, которые не подвергались хирургическому вмешательству (42% [44/106] против 11% [12/106] соответственно; $P<0,001$) и с необъяснимым бесплодием без миомы (25% [27/106]; $P<0,001$). Авторы не комментировали различия в возрасте между группами и не контролировали возраст пациента при сравнении показателей наступления беременности, тем самым ограничивая имплементацию результатов. Нерандомизированные исследования, такие, как это, потенциально ограничиваются искажением данных на этапе набора пациентов, поскольку женщины, перенесшие операцию, и женщины, не проходившие оперативного лечения, имели разные типы миомы.

Влияние миомэктомии на частоту беременности после ВРТ

Существует несколько исследований II уровня, которые оценивают влияние миомэктомии на частоту беременности, однако очень немногие используют соответствующую контрольную группу пациентов с миомой без хирургических вмешательств. Среди исследований, в которых использовалась подходящая контрольная группа, окончательные преимущества миомэктомии в отношении результатов ВРТ не были продемонстрированы. В одном когортном исследовании сравнивали 63 бесплодные пациентки с интрамуральными миомами со 100 пациентками контрольной группы, сопоставимых по возрасту, без миом и которые подвергались такому же протоколу стимуляции в ЭКО [35]. Из 63 женщин с миомами 19 подверглись миомэктомии до ЭКО [35].

Частота клинической беременности не была статистически различной между группами (36% миомэктомии против 29% интрамуральных миом без миомэктомии против 36% группы контроля, $P=0,25$) [35]. Аналогичные результаты были обнаружены в ретроспективном когортном исследовании у 58 женщин, проходящих процедуры ВРТ с историей предшествующей миомэктомии ($n=47$), или наличием миомы ($n=11$) [41]. В общей сложности 10 из 11 пациенток с миомой имели субсерозные миомы, а в группе миомэктомии у 50,7% были субсерозные миомы [41].

Группы были сопоставимы по возрасту и продолжительности бесплодия, однако группа миомэктомии имела значительно более высокий уровень первичного бесплодия по сравнению с группой миомы (74,5% против 45,5%; $P<0,001$) [41]. Наблюдалась сходная частота клинической беременности между группами и по сравнению с общей популяцией ЭКО [41]. Тем не менее, влияние этого исследования ограничено, учитывая включение преимущественно подсерозных миом, которые, вероятно, очень мало влияют на репродуктивные результаты. Дополнительным ограничивающим фактором является то, что общий уровень беременности после применения ВРТ был намного ниже, поскольку исследование было выполнено в период становления ВРТ.

В то время как в вышеупомянутых исследованиях оценивалось удаление прежде всего интрамуральных и субсерозных миом, в следующем исследовании оценивались репродуктивные результаты после применения ВРТ при субмукозных и интрамурально-субмукозных миомах. Женщины были классифицированы в соответствии с типом миомы, которая подверглась удалению либо гистероскопически, либо с помощью абдоминального подхода (субмукозные и интрамурально-субмукозные). Кроме того, сравнивались программы ЭКО с обычными и донорскими ооцитами, с контролем без предшествующих операций и миом [42]. Не было найдено различий в текущих показателях беременности или рождаемости

среди групп, что указывает на то, что удаление миомы не ухудшало фертильности [42]. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании, посвященном репродуктивным исходам после пластики маточных труб [43]. Это исследование оценило женщин с трубным бесплодием и влиянием миомэктомии во время пластики маточных труб. Не выявлено различий в показателях беременности или рождаемости между группами [43]. Эти исследования показывают, что удаление миомы не снижает частоты беременности. Однако эти данные наглядно демонстрируют улучшение результатов после миомэктомии по сравнению с отсутствием операции. Следует признать, что многие из этих исследований не имеют достаточной силы, а критерии включения/исключения, размеры и местоположение миомы у субъектов исследования несовместимы.

В отличие от этих результатов, исследование с участием 168 женщин с миомами, не деформирующими полость (от одной до пяти миом размером, по крайней мере, 5 см и отсутствие подслизистого компонента), где сравнивали тех, кто подвергся лапароскопии до ВРТ с женщинами с миомами без хирургических вмешательств до применения ВРТ. Исследователи сообщили о высокой общей частоте беременности (34% [28/84] против 15% [13/84]; $P < 0,05$) и рождаемости (25% [21/84] против 12% [10/84]; $P < 0,05$) в группе с лапароскопией по сравнению с нехирургической группой [44]. Преимущество миомэктомии наблюдалось в хирургической группе женщин, у которых была, по крайней мере, одна фиброма диаметром > 5 см и нормальная полость матки, однако возрастные различия между группами не были учтены при анализе. Дополнительные ограничения включают отсутствие сравнения размеров и количества фибромиом между группами и выбор испытуемыми лечения (операция против отсутствия операции). Таким образом, хотя эти исследования свидетельствуют о том, что миомэктомия может улучшить показатели беременности, беспокойство по поводу искажения при отборе пациентов, касающееся возраста, не дает возможности рекомендовать миомэктомию для улучшения показателей беременности и рождаемости.

Из опубликованных систематических обзоров в большинстве пришли к выводу, что данных о влиянии удаления интрамуральных миом (лапароскопически или открыто) на репродуктивные результаты у бесплодных женщин недостаточно [45, 46]. Недавний систематический обзор [45] полностью сосредоточился на результатах после применения ВРТ, в то время как систематический обзор [46] в 2009 году включал исследования с различными видами лечения бесплодия и несколько исследований без лечения после операции. Эти результаты были воспроизведены путем систематического обзора, который включал женщин с субфертильностью, у которых послеоперационное лечение включало как выжидательную тактику с планируемыми половыми актами, так и применение ВРТ [47]. В этом систематическом обзоре не было обнаружено существенного влияния миомэктомии на клинические показатели беременности, основанные на типе удаляемой фибромы (45 – интрамуральные: отношение шансов [ОШ] 1,88, доверительный интервал [ДИ]: 0,57–6,14; 52 – субмукозные: ОШ 2,04, ДИ: 0,62–6,66; 31 – интрамурально-субсерозные: ОШ 2,0, ДИ: 0,40–10,09; 42 – интрамурально-субмукозные: ОШ 3,24, ДИ: 0,72–14,57) [47]. Эти данные были основаны на одном рандомизированном исследовании [39]. В то время как два других систематических обзора показали улучшение репродуктивных результатов у женщин с субфертильностью и бесплодием после миомэктомии – оба они имеют низкое качество. Послеоперационное лечение включало как выжидательную тактику с планируемыми половыми актами, так и применение ВРТ соответственно [48, 49].

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что удаление субсерозных фибром улучшает фертильность. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что миомэктомия не ухудшает репродуктивных исходов (показатели клинической беременности, показатели рождаемости) после применения ВРТ. (Класс В)

ВЛИЯЕТ ЛИ МИОМЭКТОМИЯ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ?

По сравнению с обычными конечными точками исследования, такими, как зачатие и коэффициент рождаемости, частота ранней потери беременности после миомэктомии была менее изучена. Частично это объясняется тем, что в немногих исследованиях, посвященных оценке миомэктомии, в качестве первичного исхода используется потеря беременности. Более того, отсутствие должным образом спланированных контролируемых исследований обуславливает ограниченные выводы о влиянии миомэктомии на ранние показатели потери беременности.

Только одно рандомизированное исследование оценивало уровень выкидышей у женщин с миомой и 1 годом бесплодия [39]. После миомэктомии показатели выкидышей оказались ниже только у женщин с субмукозными миомами (5/13, 38,5% против 3/6, 50% [без операции]), однако эта разница не достигла статистической значимости [39]. Не было различий в показателях выкидышей среди женщин с интрамуральными или субмукозными миомами, рандомизированных на операцию или отсутствие операции [39].

В соответствии с двумя исследованиями [50, 51] систематический обзор [47] оценил влияние открытой и лапароскопической миомэктомии на показатели выкидышей у пациентов с субфертильностью. В том же систематическом обзоре на основе одного исследования [39] не было выявлено различий в показателях выкидышей независимо от типа миомэктомии и вмешательства – 22 женщины с интрамуральными миомами: ОШ 0,89, ДИ: 0,14–5,48; 19 женщин с субмукозными миомами: ОШ 0,63, ДИ: 0,09–4,40; 9 женщин с интрамурально-субсерозными миомами: ОШ 0,25, ДИ: 0,01–4,73; 11 женщин с интрамурально-субмукозными миомами: ОШ 0,50, ДИ: 0,03–7,99 [47]. В некоторых систематических обзорах не было найдено никакой разницы в показателях выкидышей после лапароскопической или открытой миомэктомии либо было недостаточно доказательств преимуществ миомэктомии для репродуктивных исходов [45–47].

В двух проспективных рандомизированных исследованиях, которые сравнивали лапароскопию с лапаротомией у пациентов с симптоматическими лейомиомами или необъяснимым бесплодием, показатели потери беременности до 12 недель были одинаковыми [50, 51]. Аналогичным образом, сокращение ранних потерь беременности не наблюдалось между хирургическими группами в нескольких современных ретроспективных когортных исследованиях и систематических обзорах [46, 47, 52, 53]. Напротив, одно ретроспективное когортное исследование у женщин с миомой и повторной потерей беременности сообщило об уменьшении частоты ранней потери беременности после лапароскопической миомэктомии [40]. Учитывая небольшое количество субъектов с ранней потерей беременности ($n=15$), трудно оценить влияние лапароскопической миомэктомии на частоту потери беременности в этом исследовании.

Когортное исследование пациентов с субсерозными и интрамуральными миомами, у которых проводилась либо лапаротомия, либо лапароскопия, показало преимущество

лапароскопического подхода. В этом ретроспективном исследовании показатели потери беременности были снижены с предоперационных 63,6% до 7,1% ($P=0,007$) после операции в лапароскопической группе [54]. В группе абдоминальной миомэктомии предоперационная частота потери беременности составляла 60% и снизилась до 20% после операции ($P=0,06$) [54]. Однако небольшое количество испытуемых ($n=41$) в этом исследовании с отсутствием сравнения между группами ограничивает интерпретацию этих результатов.

Исследования, которые оценивают раннюю потерю беременности, имеют переменные результаты, и их трудно интерпретировать из-за очень ограниченного размера популяции исследования и ограничений возможностей обобщения. Как и в исследованиях, оценивающих показатели беременности после лапароскопических миомэктомий, открытый подход также демонстрирует преимущества удаления этих миом.

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что миомэктомия (лапароскопическая или открытая) снижает уровень выкидышей. (Класс С)

УЛУЧШАЕТ ЛИ ФЕРТИЛЬНОСТЬ РЕЗЕКЦИЯ СУБМУКОЗНЫХ ФИБРОМИОМ (ТИП 0, 1 ИЛИ 2)?

Одно РКИ оценивало репродуктивные результаты с и без гистероскопической миомэктомии у женщин с субмукозными миомами [39]. В этом исследовании было обследовано 52 женщины с субмукозными миомами ≤ 4 см и, с другой стороны, необъяснимое бесплодие. Тридцать женщин, рандомизированных на гистероскопическую миомэктомию с последующим 3-месячным воздержанием, сравнивали с 22 женщинами, рандомизированными на продолжение попыток зачатия. Последующее наблюдение в течение 1 года показало, что у женщин, перенесших хирургическое вмешательство, показатели клинической беременности составили 43,3% (13/30) по сравнению с 27,2% (6/22) у тех, у кого не было операции ($P<0,05$) [39]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании, где сравнивали показатели беременности за 1 год у 42 женщин с интрамуральными и субмукозными миомами. У женщин, которым была выполнена гистероскопическая миомэктомия, показатель составил 36,4% (8/22) по сравнению с 15,0% (3/20) у женщин без операции ($P<0,05$) [39]. Хотя авторы сообщают, что их результаты были статистически значимыми, повторный анализ данных комитетом по практике ASRM и последующий систематический обзор показали, что различия не были статистически значимыми [47]. Исследование имело несколько дополнительных ограничений. Кроме того, не было представлено никакого расчета мощностей и информации о процессе рандомизации или слепых методов.

Несмотря на эти негативные выводы из одного небольшого РКИ, систематический обзор [46], включающий данные уровня I [39] и уровня II [27, 33, 40–42, 56–58], дал дополнительную информацию, выполнив стратифицированный анализ, сравнивал женщин, подвергающихся гистероскопической миомэктомии для подслизистых миом с двумя различными группами контроля: женщины с миомами и бесплодные женщины с нормальными полостями матки. В этом более всестороннем анализе женщины, перенесшие гистероскопическую миомэктомию при субмукозных миомах, имели более высокие показатели клинической беременности по сравнению с женщинами с миомой (относительный риск [ОР] 2,03, ДИ: 1,08–3,82; $P=0,028$), но сопоставимы частоту клинической беременности по сравнению с бесплодными женщинами и нормальными полостями матки (ОР 1,55, ДИ:

0,99–2,39; НЗ). Показатели рождаемости у женщин после гистероскопической миомэктомии были сходны с контрольными группами.

Данные нескольких ретроспективных когортных исследований [16, 41, 42, 57–59] также подтверждают вывод о том, что клинические показатели беременности выше среди женщин с субмукозными миомами, которые подверглись хирургической резекции. Однако показатели рождаемости не оценивались последовательно.

Резюме заявления

- Имеются доказательства того, что гистероскопическая миомэктомия при субмукозных миомах улучшает клинические показатели беременности. (Класс В)

ВЛИЯЕТ ЛИ ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ НА ЧАСТОТУ ВЫКИДЫШЕЙ?

В ранее упомянутом рандомизированном исследовании частота выкидышей была ниже после гистероскопической миомэктомии, однако количество пациентов было слишком маленьким для того, чтобы делать выводы [39]. При однолетнем наблюдении 30 женщин с субмукозной миомой, рандомизированных на гистероскопическую миомэктомию, произошло пять выкидышей и восемь продолжающихся беременностей (частота выкидышей составила 38,5%). Из 22 женщин, для которых была избрана выжидательная тактика, было три выкидыша и три продолжающиеся беременности (выкидыш 50%) [39].

В 2009 году систематический обзор по миомэктомиям, проведенных среди женщин с бесплодием и фибромиомой, не продемонстрировал существенной разницы в показателях выкидышей после гистероскопической резекции субмукозных миом по сравнению с женщинами без резекции (ОР 0,77, ДИ: 0,36–1,66) или бесплодными женщинами с нормальными полостями матки (ОР 1,24, ДИ: 0,48–3,24) [46].

Данные о частоте выкидышей также оказались противоречивыми в ретроспективных когортных исследованиях, многие из которых были недостаточно сильными для определения этих исходов.

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что гистероскопическая миомэктомия снижает вероятность ранней потери беременности у женщин с бесплодием и субмукозными фибромиомами. (Класс С)

ВЫВОДЫ

Имеются значительные противоречия в отношении влияния миомы матки на показатели рождаемости и беременности. Дает ли миомэктомия преимущества для женщин с бессимптомной миомой, также не до конца ясно (вероятность зачатия и рождения ребенка, снижение частоты потерь беременности). Основываясь на всестороннем анализе существующих высококачественных исследований, недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения и нормального течения беременности. Существует доказательство того, что гистероскопическая миомэктомия при деформирующих полость матки миомах улучшает клинические показатели беременности, но недостаточно доказательств влияния этой процедуры на вероятность ранней потери беременности или рождения ребенка. Миомэктомия, как правило, не рекомендуются для улучшения исходов беременности у бесплодных женщин с бессимптомными миомами, не деформирующими полость матки. Однако миомэктомия может быть оправдана при некоторых обстоятельствах, включая серьезные изменения тазовой архитектуры, или осложненным доступе к яичникам для извлечения ооцитов.

Связь между конкретным числом, размером и расположением миом (исключая субмукозные или интрамуральные миомы, влияющие на контур полости матки) и исходами беременности не подтверждена.

К сожалению, проспективные высококачественные РКИ исключают субъектов с субмукозными или деформирующими полость интрамуральными миомами, и влияние этой подгруппы миом на частоту зачатия, потерю беременности и живорождение было изучено не полностью. Кроме того, гетерогенные популяции и дизайн исследований, непоследовательное использование групп контроля, использование разных классификаций для определения местоположения миом, несогласованные первичные конечные точки (зачатие против клинической беременности против живорождения против ранней потери беременности), отсутствие корректировки для девиаций относительно исходов беременности и отсутствие расово-этнического разнообразия ограничивают нашу способность интерпретировать существующие данные.

С этой целью оправданно продолжение изучения ассоциации между миомами и исходами беременности (как спонтанной, так и после использования ВРТ), а также наличия преимуществ миомэктомии для фертильности и результатов беременности.

Учитывая нехватку современных РКИ, изучающих влияние миомэктомии, рекомендуется проводить будущие многоцентровые проспективные исследования с последовательным отбором пациентов и первичными конечными точками, использованием стандартной классификации для определения местоположения миом, включением контрольных групп бесплодных пациентов с миомой (без миомэктомии), бесплодных женщин без миом соответственно и включение пациентов с миомами, деформирующими полость матки. В дополнение к изучению результатов после использования ВРТ будущие исследования также должны оценивать результаты у женщин, подвергающихся менее интенсивным методам лечения, таким, как индукция овуляции, внутриматочное осеменение, а также попытки зачатия при половом акте. У пациентов, подвергающихся терапии фертильности, также должны быть реализованы последовательные корректировки относительно возраста, тестирования овариального резерва, фертильного статуса и метода миомэктомии (открытый, традиционный лапароскопический, роботизированный лапароскопический и гистероскопический).

Учитывая более тяжелое течение заболевания у женщин африканского происхождения, также необходимо провести проспективные исследования с более крупными группами непредставленных женщин из числа меньшинств для оценки каких-либо этнических особенностей после миомэктомии и во время попыток забеременеть. Также требуется больше

данных для определения влияния миомы и миомэктомии на долгосрочные акушерские исходы.

Вопросы без ответов

- Каково влияние лейомиом на способность к зачатию?
- Влияет ли степень деформации полости матки на пользу от миомэктомии? Необходима лучшая оценка полости матки в клинических исследованиях.
- Каково истинное воздействие интрамуральных миом без субмукозного компонента на репродуктивные исходы?
- Какова ценность миомэктомии для результатов ВРТ?

РЕЗЮМЕ ИЗЛОЖЕННОГО

- Недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения беременности с или без лечения бесплодия. (Класс С)
- Недостаточно доказательств того, что конкретный размер, число или местоположение миомы (за исключением субмукозных или интрамуральных миом, деформирующих полость матки) связано с уменьшенной вероятностью достижения беременности или повышенным риском ранней потери беременности. (Класс С)
- Недостаточно доказательств того, что удаление субсерозных миом улучшает фертильность. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что миомэктомия не ухудшает репродуктивных результатов (клинические показатели беременности, показатели рождаемости) после использования ВРТ. (Класс В)
- Недостаточно доказательства того, что миомэктомия (лапароскопическая или открытая) снижает частоту выкидышей. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что гистероскопическая миомэктомия при субмукозных миомах улучшает клинические показатели беременности. (Класс В)
- Недостаточно доказательств того, что гистероскопическая миомэктомия снижает вероятность ранней потери беременности у женщин с бесплодием и субмукозными миомами. (Класс С)

РЕКОМЕНДАЦИИ

- У бессимптомных женщин с миомой, деформирующей полость матки (интрамуральные с субмукозным компонентом или субмукозные), можно рассматривать миомэктомию (открытую, лапароскопическую или гистероскопическую) для улучшения показателей беременности.
- Миомэктомия, как правило, не рекомендуется для улучшения результатов беременности у бессимптомных бесплодных женщин с миомами, не деформирующими полость матки. Однако миомэктомия может быть оправдана при некоторых обстоятельствах, включая серьезные изменения тазовой архитектуры, или осложненном доступе к яичникам для извлечения ооцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
3. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:19887–92.
4. Huyck KL, Panhuysen CIM, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:168.e1–9.
5. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on pop-

- ulation trends. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:492.e1–5.
6. Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010;116:641–52.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of repro-
- ductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113:3–13.
8. Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, Laughlin-Tommaso SK, Hartmann KE. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. *Hum Reprod* 2012;27:2991–7.
9. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411–7.

10. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192–7.
11. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002;17:765–70.
12. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:163–8.
13. Bozdag G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 276–80.
14. Klatsky P, Lane D, Ryan I, Fujimoto V. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007;22:521–6.
15. Nejad ES, Moini A, Amirchaghmaghi E, Rashidi BH, Pour PJ, Neko EA. Effect of intramural uterine myoma on the outcome of ART cycles. *Iran J Reprod Med* 2007;5:65–8.
16. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15: 686–91.
17. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005;20:501–6.
18. Check JH, Choe JK, Lee G, Dieterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244–8.
19. Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30–3.
20. Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following embryo transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31:263–4.
21. Dieterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:168–70.
22. Lu N, Wang Y, Su YC, Sun YP, Guo YH. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:62–8.
23. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716–21.
24. Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI-ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.
25. Levens ED, Stegmann BJ, Feinberg EC, Larsen FW. Ultrasonographic characteristics of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril* 2008;89:1005–7.
26. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006;21:2640–4.
27. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C, et al. Effect of inner myometrial fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473–7.
28. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582–7.
29. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):845–7.
30. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:834–9.
31. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3490–8.
32. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405–10.
33. Wang W, Check JH, Dieterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:86–8.
34. 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;124:615–21.
35. Aboulghar MM, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. The effect of intramural fibroids on the outcome of IVF. *Mid East Fertil Soc J* 2004;9:263–7.
36. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139–43.
37. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective cohort study of uterine fibroids and miscarriage risk. *Am J Epidemiol* 2017;7:1–9.
38. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001;29:261–4.
39. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106–9.
40. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441–5.
41. Seoud M, Patterson R, Musher S, Coddington C. Effects of myoma or prior myomectomy on In Vitro Fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217–21.
42. Surrey E, Minjarez D, Stevens J, Schoolcraft W. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473–9.
43. Guillaume J, Benjamin F, Jean-Gilles M, Ajah M, Tabassi G, Kenel-Pierre C. Myomectomy and tuboplasty performed at the same time in cases of distal tubal obstruction with associated fibroids. *J Reprod Med* 2000;45:461–4.
44. Bulletti C, De Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84–92.
45. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015;21:13–38.
46. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.
47. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003857.
48. Bosteels J, Weyers S, Puttermans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in sub-fertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod* 2010;16:1–11.
49. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424–30.
50. Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933–41.
51. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2663–8.
52. Kim MS, Uhm YK, Kim JY, Jee BC, Kim YB. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach. *Obstet Gynecol* 2013;56:375–81.
53. Hackethal A, Westermann A, Tchartchian G, Oehmke F, Tinneberg HR, Muenstedt K, et al. Laparoscopic myomectomy in patients with uterine myomas associated with infertility. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20: 338–45.
54. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserosal or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:215–9.
55. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009461.
56. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70:687–91.
57. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1: 307–11.
58. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168–71.
59. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80:1371–5.