

А.З. ХАШУКОВА¹, д.м.н., М.И. АГАЕВА¹, М.З. ДУГИЕВА¹, д.м.н., К.А. ЕРМИЛОВА¹, Т.Н. СУХОВА²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ПОВЫШЕНИЕ ШАНСОВ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Миома матки в структуре гинекологической патологии занимает второе место. Основными ее симптомами являются обильные менструации, тазовые боли, бесплодие, нарушение функции соседних органов. Лечение миомы матки остается актуальной проблемой современной гинекологии, несмотря на многообразие терапевтических методик. Миома матки зачастую является причиной бесплодия, патогенез которого при миоме матки изучен неполно. В последнее время в качестве препарата выбора с целью адъювантной терапии миомы матки получил широкое распространение препарат мифепристон, обладающий высокой терапевтической эффективностью, способствующий реализации репродуктивной функции при проведении органосохраняющих операций.

Ключевые слова: миома матки, мифепристон, миомэктомия, бесплодие, ВРТ.

A.Z. KHASHUKOYEVA¹, MD, M.I. AGAEVA¹, M.Z. DUGIEVA¹, MD, K.A. ERMILOVA¹, T.N. SUKHOVA²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, of the Ministry of Health of Russia, Moscow

²Russian Gerontological Scientific and Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

INCREASED CHANCES OF PREGNANCY AFTER MYOMECTOMY IN ART PROGRAMS

Myoma of the uterus occupies the third place in the structure of gynecological pathology, second only to inflammatory diseases, the main symptoms of uterine fibroids are profuse menstruation, pelvic pain, infertility, impaired function of neighboring organs characteristic of tumors of large sizes. Treatment of uterine fibroids «an urgent problem of modern gynecology», despite the variety of therapeutic techniques. Uterine myoma is a frequent cause of infertility, the pathogenesis of which is not fully understood. Recently, as a drug of choice for the purpose of adjuvant therapy of uterine fibroids, the drug mifepristone has been widely used, which has a high therapeutic efficiency, which contributes to the realization of the reproductive function in the conduct of organ-saving operations.

Keywords: uterine myoma, mifepristone, myomectomy, infertility, ART.

На сегодняшний день миома матки является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Частота данной патологии среди пациенток репродуктивного возраста достигает 20–25%, в то время как в возрасте старше 40 лет миома матки определяется у каждой второй женщины [1]. Миома матки оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщин.

Согласно данным популяционных наблюдений, проводимых в различных странах, миома матки определяется у каждой третьей пациентки с первичным бесплодием и каждая пятая женщина в мире с миомой матки страдает бесплодием [2]. Нет четкого патогенетического обоснования влияния миомы матки на репродуктивную функцию женщин. Однако полагают, что одной из причин infertility может быть относительная прогестероновая недостаточность, которая снижает рецептивность клеток железистого эпителия в лютеиновой фазе цикла, при отсутствии явных нарушений секреторного преобразования эндометрия. При субмукозной и/или интерстициальной локализации миоматозных узлов с центрипетальным ростом, деформирующим полость матки, создаются

дополнительные механические препятствия для успешной имплантации плодного яйца [3–6]. На наличие взаимосвязи между миомой матки и фертильностью женщин указывает и тот факт, что выполнение миомэктомии способствует реализации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием неясного генеза [7, 8].

Вопрос ведения пациенток с миомой матки остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Возросшая частота родов в позднем репродуктивном периоде, а также возможность развития постгистерэктомиического синдрома обосновывает необходимость проведения органосохраняющего лечения. В настоящее время общепризнано положение, согласно которому методом выбора хирургического лечения миомы матки в репродуктивном возрасте является миомэктомия [9, 10]. Большинство авторов отмечают высокую эффективность реконструктивно-пластических операций при миоме матки, выделяя их следующие преимущества: восстановление нарушенного гомеостаза, сохранение репродуктивной и менструальной функций, снижение риска развития рака молочных желез [8–10]. Несмотря на широкую распространенность органосохраняющих операций, частота гистерэктомий,

проводимых по поводу миомы матки, остается стабильно высокой во всем мире. В России по поводу миомы матки проводят ежегодно более 130 тыс. гистерэктомий, что является следствием недоступности высокотехнологичных методов хирургии, дефицита квалифицированных специалистов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений [11].

Показания к проведению хирургического лечения миомы матки выявляют примерно у 15% больных. Общепринятыми показаниями к оперативному лечению являются обильные и длительные менструации, приводящие к развитию анемии; наличие хронической тазовой боли, нарушение функций соседних органов; большой размер опухоли (более 12 недель условной беременности); быстрый рост опухоли (более 4 недель беременности в год); рост миомы в постменопаузе; подслизистое расположение миоматозных узлов; нарушение репродуктивной функции.

Объем хирургического лечения миомы матки представлен разнообразием радикальных и органосохраняющих вмешательств. Проведение миомэктомии показано пациенткам с миомой матки, не реализовавшим свою репродуктивную функцию и/или желающим сохранить матку. Также миомэктомия показана пациенткам с бесплодием и невынашиванием беременности, у которых не выявлено других причин, кроме миомы матки [7, 11]. Доказано, что проведение миомэктомии способствует зачатию у ранее инфертильных женщин, улучшает течение и исходы беременности, в том числе наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12, 13].

В России по поводу миомы матки проводят ежегодно более 130 тыс. гистерэктомий, что является следствием недоступности высокотехнологичных методов хирургии, дефицита квалифицированных специалистов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений

Существуют различные модификации миомэктомий, отличающиеся доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия), методом разреза и методикой ушивания раны на матке [14, 15]. В настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения больных миомой матки признана лапароскопическая миомэктомия, обеспечивающая возможность эффективной энуклеации миоматозных узлов и благоприятное течение послеоперационного периода с минимальным риском осложнений [11, 14]. Вместе с тем лапароскопическую миомэктомию при множественной миоме матки больших размеров с интрамуральной локализацией узлов относят к операциям повышенной сложности, угрожаемых развитием широкого спектра послеоперационных осложнений. Более того, по данным различных авторов, риск разрыва матки в родах по рубцу после лапароскопической миомэктомии достигает 1–7%, что является следствием формирования

неполноценного рубца на матке [13–15]. Выбор доступа миомэктомии зависит от множества факторов и определяется размером опухоли, локализацией узлов, множественностью поражения, выраженностью клинических симптомов и др. При подслизистой локализации миоматозных узлов целесообразно проведение гистероскопической миомэктомии [15, 16].

На наличие взаимосвязи между миомой матки и фертильностью женщин указывает тот факт, что выполнение миомэктомии способствует реализации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием неясного генеза

В последние десятилетия широкую популярность в качестве самостоятельного метода терапии миомы матки приобретает эндоваскулярная эмболизация маточных артерий, что связано с малоинвазивностью данной процедуры, терапевтической эффективностью метода, возможностью сохранения репродуктивной функции и непродолжительным сроком госпитализации [11, 14, 15, 17].

При отсутствии показаний и/или наличии противопоказаний к оперативному лечению миомы матки обоснованно проведение консервативной медикаментозной терапии, направленной на замедление роста миоматозных узлов, сохранение репродуктивной функции, профилактику оперативного вмешательства, а также уменьшения выраженности клинических проявлений, существенно нарушающих качество жизни пациенток. Клинические проявления миомы матки могут быть минимальны или отсутствовать вовсе, но в большинстве случаев характеризуются нарушением менструальной функции по типу обильных маточных кровотечений, развитием хронических тазовых болей, нарушением фертильности, а также расстройствами мочеиспускания и дефекации [18, 19]. Медикаментозное лечение является первой линией симптомной терапии миомы матки и может быть использовано самостоятельно либо в составе комплекса лечебных мероприятий, зачастую консервативная медикаментозная терапия является этапом предоперационной подготовки, направленной на регресс опухоли и уменьшение объема интраоперационной кровопотери [19, 20].

Учитывая гормональную зависимость миомы матки, за последние десятилетия разработан широкий арсенал лекарственных препаратов, используемых в медикаментозной терапии данного заболевания. Гиперэстрогенные состояния являются ключевым звеном в патогенезе миомы матки, исходя из чего весь спектр используемых препаратов обладает антиэстрогенной активностью [21, 22]. Среди лекарственных средств, рекомендованных для лечения миомы матки, долгое время использовались андрогенные препараты, которые характеризовались низкой терапевтической эффективностью, способствуя при этом развитию гиперандрогенных состояний [22, 23]. Широкую распространенность в терапии миоматозных образований получили агонисты гонадотропин-рилизинг

гормонов (а-ГРГ), которые эффективны на этапах предоперационной подготовки, однако их применение ограничено за счет развития гипозэстрогенных состояний, нарушений минерального обмена, кратковременности курса терапии и рецидивом заболевания после отмены препарата [22–24].

Медикаментозное лечение является первой линией симптомной терапии миомы матки и может быть использовано самостоятельно либо в составе комплекса лечебных мероприятий, зачастую консервативная медикаментозная терапия является этапом предоперационной подготовки, направленной на регресс опухоли и уменьшение объема интраоперационной кровопотери

Современные достижения биохимии, молекулярной биологии и иммуногистохимии дополнили имеющиеся представления о патогенезе миомы матки, согласно которым важная роль в пролиферации миометрия принадлежит прогестерону и его рецепторам [23, 24]. Справедливость данного суждения подтверждается прогрессированием миомы матки во время беременности [25]. Доказательство роли прогестерона в развитии миомы матки позволило оценить терапевтическую эффективность средств антипрогестинового ряда или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, первым среди которых стал мифепристон.

Мифепристон – селективный модулятор рецепторов прогестерона, конкурентный ингибитор прогестерона, является антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. Изначально данный препарат был разработан для прерывания беременности малых сроков, однако вскоре было выявлено, что мифепристон, помимо стимулирующего воздействия на шейку матки, обладает высокой эффективностью в терапии миомы матки. Впервые для лечения миомы матки мифепристон использовали в 1993 г., дальнейшие исследования препарата были направлены на оценку эффективности разных доз – от 2,5 до 50 мг/сут, курс лечения составлял 3–6 месяцев [25, 26]. В России зарегистрирован препарат мифепристон с дозировкой 50 мг для приема 1 раз в день (Гинестрил) [26]. В число клинических эффектов данного препарата входит инициация процессов, приводящих к регрессу миоматозных узлов, снижение риска рецидива миомы матки после миомэктомии, уменьшение интенсивности кровотечений и достижение аменореи, сокращение проявлений диспареунии и тазовых болей, улучшение качества жизни женщины [25–27]. В отличие от а-ГРГ мифепристон не вызывает эстроген-дефицитных состояний, не нарушает костный обмен, не обладает отрицательным воздействием на эндометрий. Мифепристон является препаратом выбора в терапии миомы матки у пациенток репродуктивного возраста.

В то же время изолированное проведение только консервативной медикаментозной терапии в репродук-

тивном возрасте в ряде случаев может быть не всегда оправданным из-за необходимости длительного приема гормональных средств, возможности побочных реакций, высокого риска рецидива заболевания после отмены препарата (как, например, а-ГРГ).

Таким образом, обоснованна необходимость комплексного лечения миомы матки, включающего проведение консервативной миомэктомии и медикаментозной терапии. Миомэктомия сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающих в 7,7–12,7% наблюдений [11, 16]. Послеоперационное ведение пациенток, перенесших миомэктомию, подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев, оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 месяцев после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке. Также в послеоперационном периоде необходимо проведение противорецидивной терапии, поскольку хирургическое удаление миоматозных узлов не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива миом [25]. Снижения рецидива заболевания можно добиться путем назначения адьювантной терапии препаратами, блокирующими гормональную стимуляцию миоматозной трансформации миометрия. При сравнении средств адьювантной терапии выявлено, что использование мифепристон в дозе 50 мг в течение 4 месяцев или а-ГРГ в течение 6 месяцев снижает риск рецидива миомы матки в 4,25 раза [27–29]. При этом применение а-ГРГ приводит к замедлению процессов репарации вследствие сниженного кровообращения в матке. Прием мифепристон обоснован у женщин, планирующих беременность после миомэктомии, так как спустя месяц после отмены препарата восстанавливается менструальный цикл, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия препарата на репродуктивную систему [26, 27].

Впервые для лечения миомы матки мифепристон использовали в 1993 г., дальнейшие исследования препарата были направлены на оценку эффективности разных доз – от 2,5 до 50 мг/сут, курс лечения составлял 3–6 месяцев

Существуют данные о том, что прогестерон может являться митогеном для ткани молочной железы. Предполагается, что рецидивирующая активация прогестероновых рецепторов способствует канцерогенезу молочных желез [27, 28]. Однако ряд исследователей установили онкопротективные свойства мифепристон, продемонстрированные в результате купирования симптомов доброкачественной дисплазии молочных желез у пациенток, получавших Гинестрил в течение 6 месяцев [26, 27]. Известно, что при сочетании миомы матки и фиброзно-кистозной мастопатии не отмечено отрицательного воздействия Гинестрила на состояние молочных желез [28].

Частота наступления самопроизвольной беременности после миомэктомии варьирует в пределах 45–61% [29]. Имеются данные о негативном влиянии миомы матки с субмукозным расположением узла на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Так, частота наступления беременности у данных пациенток снижена в 4 раза по сравнению с показателями женщин без миомы матки [27, 28]. Остается дискуссионным вопрос о влиянии предшествующей миомэктомии на результативность ЭКО. С одной стороны, следствием миомэктомии является формирование рубца на матке, что может приводить к самопроизвольному выкидышу, а с другой – отсутствие опухолевых образований в матке способствует снижению осложнений беременности [25, 26]. Согласно данным ряда авторов, репродуктивный прогноз после миомэктомии значительно ухудшается у пациенток старше 35 лет [30–32]. По данным обзора лаборатории Кокрейн, проведение миомэктомии способствует наступлению беременности лишь в 41% наблюдений [21, 27]. При отсутствии антирецидивной терапии у 48% пациенток отмечен рецидив заболевания в течение 6–12 месяцев после операции, что является серьезным фактором риска неэффективности ВРТ [21, 25, 27].

Учитывая весомую доказательную базу эффективности противорецидивной терапии Гинестрилом, хорошую переносимость препарата и целесообразность применения для пациенток, планирующих беременность, в том числе и в программах ВРТ, обоснован широкий интерес

специалистов к данному препарату. Однако, несмотря на широкое использование данного препарата в терапии миомы матки, крайне мало сведений, посвященных оценке репродуктивной функции пациенток, перенесших миомэктомию и курс адъювантной терапии мифепристонем, что актуально в условиях поздней реализации репродуктивной функции.

Мифепристон – селективный модулятор рецепторов прогестерона, конкурентный ингибитор прогестерона.

Нами проанализированы отдаленные результаты миомэктомии у 35 пациенток, которым в послеоперационном периоде проводилась адъювантная терапия Гинестрилом. Всем пациенткам выполнена лапароскопическая миомэктомия, лечение Гинестрилом проводилось начиная с 8-го дня после операции в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 месяцев. Спустя месяц после приема Гинестрила отмечалось развитие аменореи у 32 пациенток, восстановление нормального менструального цикла в течение 23–35 дней после отмены препарата отмечено у всех 35 пациенток.

Особого внимания заслуживает пациентка Н., 29 лет, с диагнозом *множественная миома матки с субсерозной локализацией одного из узлов*. Первичное бесплодие. До операции больная отмечала жалобы на тянущие боли внизу живота, в течение пяти лет не использует средств

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования на 160 пациентках)⁴ и **предотвращает** появление новых¹
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный **пероральный** прием³



Способ применения и дозы:³

По 1 таблетке 1 раз в день.
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14-17 сентября 2004 г.

2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы //Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62-68.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.

4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема //Статус презенс №6, 2015)



www.stada.ru

Дата выхода: 3 квартал 2017 г.

603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Сапганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

РЕКЛАМА

контрацепции, гормональный профиль обследован. Менструации с 13 лет, по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, болезненные. Спустя 9 месяцев после миомэктомии пациентке произведено ЭКО. В настоящее время беременность прогрессирует, срок гестации 35–36 недель, при УЗИ органов малого таза выявлены эхо-признаки физиологической беременности.

Послеоперационное ведение пациенток, перенесших миомэктомию, подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев, оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 месяцев после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке

мии пациентке произведено ЭКО. В настоящее время беременность прогрессирует, срок гестации 35–36 недель, при УЗИ органов малого таза выявлены эхо-признаки физиологической беременности.

Следует отметить, что при динамическом наблюдении пациенток через 3–6–9 месяцев после миомэктомии рецидивы заболевания не зарегистрированы. Побочные реакции на препарат имели место лишь у одной пациентки в виде тошноты в первые три дня после приема Гинестрила.

Таким образом, на основании анализа данных литературы, а также собственного опыта применения Гинестрила в качестве противорецидивной терапии миомы матки можно сделать следующие выводы: применение мифепристона после миомэктомии у пациенток перед ВРТ позволяет увеличить безрецидивный период и увеличивает шансы результативности ЭКО; в большинстве случаев пациентки не испытывают побочных реакций на препарат; применение Гинестрила является оптимальным для восстановления репродуктивной функции после миомэктомии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015.
2. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). Пробл. репродукции, 2015, 2: 60–64.
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки. *Status Praesens*, 2015, 6(26): 30–41.
4. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2014. 24 с.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Кочарян А.А. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения миомы матки. *Репродуктивное здоровье женщины*, 2007, 9(6): 13–15.
6. AAGL Practice Report: practice guidelines for diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J. Min. Invasive Gynecol.*, 2012, 19(2): 152–171.
7. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ et al. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant. The Cochrane Collaboration. 2015. URL: http://www.cochrane.org/CD009461/MENSTR_hysteroscopy-for-treating-suspected-abnormalities-of-the-cavity-of-the-womb-in-women-having-difficulty-becoming-pregnant (дата обращения – 15.08.2016).
8. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012: CD003857.
9. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH et al. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2015, 42(4): 163–168.
10. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum. Reprod. Update.*, 2015, 21(1): 1–12.
11. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.*, 2009, 91(4): 1215–1223.
12. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, 2016, 5: 81–88.
13. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W et al. Mifepristone and uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.*, 2013, 100(10): 1722–1726.
14. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod.*, 2010, 25(2): 418–429.
15. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(3): 716–721.
16. Rein MS, Friedman AJ et al. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 77(6): 923–926.
17. Tiltman AJ. Smooth muscle neoplasms of the uterus. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1991, 9(1): 48–51.
18. Kawaguchi KS Fujii et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 160(3): 637–641.
19. Fujimoto J, Ichigo S et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and its mRNA in uterine endometrial cancers. *Cancer. Lett.*, 1998, 130(1–2): 115–120.
20. Friedman AJ. Clinical experience in the treatment of fibroids with leuprolide and other GnRH agonists. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1989, 44(5): 311–313.
21. Hyder SM, Huang JC et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ. Health Perspec.*, 2000, 108(Suppl. 5): 785–790.
22. Shimomura Y, Matsuo H et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83(6): 2192–2198.
23. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения: монография. М., 2013.
24. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function – focus on the perivascular cell. *Reprod. Immunol.*, 2002, 57: 81–93.
25. Baird DT, Brown A, Critchley HOD et al. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum. Reprod.*, 2003, 18: 61–68.
26. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzik DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2005, 12: 227–233.
27. Exavery A, Mrema S, Shamte A. Levels and correlates of non-adherence to WHO recommended inter-birth intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC Pregn. Child.*, 2012, 12: 152.
28. Strassmann BI. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population. *Curr. Anthropol.*, 1997, 38: 123–129.
29. McDougall I, Brown FH, Fleagle JG. Stratigraphic placement and age of modern humans from Kibish, Ethiopia. *Nature*, 2005, 433: 733–736.
30. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом «Видар-М», 2010. 244 с.
31. Mauro A, Martelli A, Berardinelli P et al. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95910.
32. Петракова С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2009, 1: 30–31.