

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Штох Елена Анатольевна

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск – 2017

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

- Флоренсов Владимир Вадимович - д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, заведующий

- Пекарев Олег Григорьевич – д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2017 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, а/я 221

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16), и на сайте [www. health-family.ru](http://www.health-family.ru)

Автореферат разослан « »

2017 года

Учёный секретарь

диссертационного совета, д.б.н.

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль органов половой системы женщины. Бесплодие как первичное, так и вторичное – нередкое явление при данном заболевании. Проблема приобретает все большую актуальность в связи с омоложением контингента больных с миомой матки, с одной стороны, и поздним планированием беременности (после 35 лет) – с другой, когда значительно повышается риск возникновения миомы матки, эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза, как основных причин неудач в реализации репродуктивной функции [Буянова С.Н. с соавт., 2016; Маринкин И.О. с соавт., 2016; Тихомиров А.Л., 2011; Brady P.C. et al., 2013; V. Carranza-Matane, 2015]. Изучению состояния репродуктивного здоровья больных с миомой матки посвящено большое количество исследований [Согоян Н.С., Адамян Л.В., 2016; D. Vorja de Mozota et al., 2014]. При этом роль миомы матки в развитии бесплодия и невынашивания беременности до сих пор четко не определена, так как известны многочисленные случаи беременности с благополучным исходом при множественной миоме матки, даже с узлами больших размеров. В то же время первичное бесплодие у больных с миомой матки отмечается значительно чаще, чем в популяции – в 18-24% случаев, вторичное – в 25-56%; 15-22% женщин с миомой матки страдают привычным невынашиванием, то есть в 2-3 раза чаще, чем женщины без этой патологии [Савельева Г.М., 2015; Радзинский В.Е., 2014]. Несмотря на существование множества способов хирургического лечения пациенток с миомой матки и бесплодием, эффективность этих методов до сих пор остается предметом дискуссий [Сидорова И.С. с соавт., 2012; Khan A.T. et al, 2014]. Основной причиной противоречивых мнений является отсутствие убедительных данных о наличии причинно-следственной связи между миомой матки и бесплодием. С позиций доказательной медицины отсутствуют данные, подтверждающие восстановление фертильности в

результате хирургического вмешательства у пациенток с наличием интрамуральных и субсерозных миоматозных узлов [Краснопольский В.И. с соавт., 2013; Olive DL., 2011]. Многие специалисты признают, что интрамуральное расположение миоматозных узлов способствует снижению фертильности, но результаты оперативного лечения при этом являются неоднозначными [Тихомиров А. Л., 2013; Fagherazzi S. et al, 2014]. Поэтому, необходимо дальнейшее проведение исследований, чтобы оценить эффективность миомэктомии у пациенток с различной локализацией миоматозных узлов, сосредоточив внимание на решении таких вопросов, как размеры миоматозных узлов, характер их кровоснабжения, количество и близость расположения этих узлов к эндометрию.

Цель исследования

Разработать расширенный ультразвуковой протокол, применение которого позволит прогнозировать вероятность наступления беременности после миомэктомии у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки.

Задачи исследования

1. Определить значимые факторы риска (клинико-анамнестические), оказывающие негативное влияние на осуществление репродуктивной функции у пациенток с миомой матки.
2. Добавить в ультразвуковой протокол важные маркеры, анализ которых позволит определить вероятность наступления беременности после миомэктомии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки.
3. Определить специфичность, чувствительность и диагностическую точность доплерометрии для определения гистологического типа миомы матки (простой или пролиферирующий тип).
4. На основании комплекса диагностических маркеров создать прогностическую модель для расчета вероятности восстановления фертильности у женщин с миомой матки и бесплодием после миомэктомии с использованием метода логистической регрессии.

Научная новизна

На основании проведенного исследования получены новые теоретические знания, касающиеся возможности применения ультразвуковых методов исследования в прогнозировании вероятности наступления беременности после миомэктомии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки. Доказана высокая диагностическая значимость ультразвуковых маркеров (отдаленности миоматозных узлов от базального слоя эндометрия и объема миоматозных узлов) для прогнозирования вероятности наступления беременности после миомэктомии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, что легло в основу разработки нового ультразвукового протокола. Внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации, что позволило усовершенствовать алгоритмы диагностики миомы матки для раннего выявления случаев, требующих миомэктомии, а также выбрать адекватную дальнейшую тактику лечения. Впервые, с учетом локализации миоматозных узлов и их отдаленности от базального слоя эндометрия, а также их количества, величины, объема и характера кровотока, составлен прогноз эффективности миомэктомии в восстановлении репродуктивной функции. По результатам исследования разработана анамнестическая и диагностическая модели прогнозирования восстановления фертильности после миомэктомии у женщин с миомой матки и бесплодием с использованием метода логистической регрессии. Доказана высокая диагностическая точность, чувствительность и специфичность доплерометрии в прогнозировании морфологических вариантов миомы матки (простой и пролиферирующей форм) у пациенток репродуктивного возраста. В отличие от большинства ранее существующих протоколов, новый расширенный ультразвуковой протокол, предложенный в диссертации, разработан в соответствии с современной классификацией миомы матки FIGO (2011 г.).

Теоретическое и практическое значение работы

В ходе исследования разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Миома матки при бесплодии (диагностика, показания к оперативному лечению, прогнозирование и профилактика)», что позволяет усовершенствовать алгоритмы диагностики миомы матки для раннего выявления случаев, требующих миомэктомии и оптимизировать тактику ведения женщин репродуктивного возраста с миомой матки, используя расширенный протокол эхографии и данные доплерометрии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Внедрение расширенного протокола ультразвукового исследования в сочетании с доплерометрией у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и бесплодием на дооперационном этапе позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать пролиферативный или простой тип миомы матки для своевременного принятия решения о целесообразности проведения миомэктомии.
2. Внедрение расширенного протокола ультразвукового исследования у пациенток с бесплодием и миомой матки, при использовании уравнений предложенной нами прогностической модели, повышает точность прогнозирования вероятности наступления беременности после миомэктомии.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2011), XIV Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2015), на VIII Региональном Научном Форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2015), на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.

Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, 2012, 2015).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты используются в учебной и научно-исследовательской работе на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедре оперативной гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, внедрены в лечебную деятельность Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, гинекологического отделения КГБУ Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, гинекологического отделения ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертационных исследований, методические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 32 рисунками. Список литературы включает 208 источников (106 отечественных и 102 иностранных).

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автор искренне благодарен научному руководителю доктору медицинских наук, профессору В.Б. Цхай за научно-методическую помощь, ценные замечания и консультации в ходе выполнения работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

Набор материала проводился в гинекологическом отделении Краевого клинического Центра охраны материнства и детства (главный врач Павлов А.В.), клинической базы кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации – (зав. кафедрой – д.м.н., проф. В.Б. Цхай), в ультразвуковом отделении диагностического центра ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (директор Центра – Макаркин А.С., директор ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России – Баранкин Б.В.).

В качестве объекта исследования были выбраны женщины с бесплодием репродуктивного возраста с основным диагнозом миома матки, в количестве 118 человек, находившиеся на обследовании и оперативном лечении с 2012 по 2014 годы в вышеперечисленных учреждениях. Все обследуемые – европеоиды, жительницы г. Красноярска и Красноярского края. Критерием отбора 118 больных явился установленный клинический диагноз миомы матки на основании тщательного анализа клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных. В исследование были включены пациентки репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) с интрамуральными и/или субсерозными миоматозными узлами (размеры узлов от 4 до 10 см), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст обследуемых

пациенток составил $33,9 \pm 0,4$ лет. Пациентки, участвующие в нашем исследовании, не получали медикаментозное лечение миомы матки ранее.

В исследование вошли пациентки с установленным диагнозом «Бесплодие» (первичное или вторичное) на догоспитальном этапе с учетом регулярной половой жизни (не менее 2 раз в неделю) без контрацепции, у которых в течение 1 года беременность не наступила (ВОЗ, 2009). Пациентки поступали к нам с комплексом всех необходимых исследований.

Критериями исключения явились:

1. Трубный фактор
2. Мужской фактор бесплодия
3. Наличие хронического эндометрита и внутреннего эндометриоза
4. Эндокринная форма бесплодия.
5. Субмукозное расположение миоматозных узлов
6. Сочетанная гинекологическая патология, требующая оперативного вмешательства
7. Наличие беременности.
8. Отсутствие добровольного информированного согласия на включение в исследование.
9. Пациентки в позднем репродуктивном возрасте – старше 40 лет.
10. Наличие тяжелой экстрагенитальной патологии

Всем исследуемым, после ультразвукового исследования с использованием Допплеровского цветного картирования, была произведена миомэктомия лапаротомным или лапароскопическим доступом в зависимости от размеров, локализации и количества узлов с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Всех пациенток оперировал один врач - заведующий кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, д.м.н., профессор Цхай Виталий Борисович. В зависимости от объема операции (количества удаленных узлов, их расположения), гистологического варианта опухоли – в течение 6-9 месяцев пациенткам назначалась гормональная терапия. В последующем,

в течение года (ВОЗ, 2009), женщины, не принимая агонисты гонадотропин релизинг гормонов и супрессивные препараты типа КОК, находились под наблюдением участкового гинеколога по поводу планирования беременности. В соответствии с задачами исследования пациентки условно были разделены на 2 клинические группы: 1-ю группу составили пациентки с миомой матки и бесплодием, у которых после миомэктомии не наступила беременность (n=50). Во вторую группу вошли пациентки с миомой матки и бесплодием, забеременевшие после проведения им миомэктомии (n=68).

Методы исследования

В процессе исследования проведен анализ клинико-анамнестических факторов: характеристика менструальной функции, репродуктивного анамнеза, перенесенные сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания.

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили до и после миомэктомии. При первичном сонографическом исследовании определяли локализацию, количество и объем миоматозных узлов, степень инвазии в миометрий, расстояние узлов до базального слоя эндометрия, соотношение объема миома/матка (приложение1). Всего было произведено 2219 ультразвуковых исследований. Исследования выполняли на ультразвуковых аппаратах экспертного класса «VIVID 7 GE DEMENSION» (GE, США) и «ACCUVIX V20LV-EXP-CW» (MEDISON, Ю. Корея), оснащённых набором мультисекторных датчиков. В комплексное УЗИ входило также применение цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Гистологическое исследование послеоперационного материала (миоматозных узлов)

Определяли гистологические варианты строения лейомиомы и особенности роста опухоли, оценивали ее пролиферативную активность, степень выраженности сосудистого компонента в структуре опухолевого узла, а также расстройств кровообращения, дистрофических, некротических изменений. Гистологически были изучены удаленные миоматозные узлы от

118 прооперированных больных. Для установления гистологического типа лейомиомы нами использовалась классификация ВОЗ (1997 г). В нашем исследовании встречались простая, клеточная и митотически активная (пролиферирующая) формы лейомиомы матки.

Методы статистической обработки

Оценка эффективности диагностических методов проводилась путем вычисления их чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результатов и диагностической точности. Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MSOffice Excel и Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез были использованы следующие методы: t-критерий Стьюдента (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному); непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Прогнозирование наступления беременности после миомэктомии с использованием метода логистической регрессии

Построение уравнений логистической регрессии осуществлялось с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics V/19 при использовании метода пошагового включения предикторов в уравнение. Оценка согласованности результатов, полученных с использованием построенных регрессионных моделей и реальных данных производилась с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. Результаты считались согласованными при уровне значимости $p > 0,05$. Качество моделей оценивалось на основании коэффициента детерминации (R^2) и показателей чувствительности, специфичности и точности с соответствующими доверительными интервалами.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Возраст обследованных варьировал от 20 до 40 лет (рис.1). Большинство из них составляли пациентки в возрасте от 35 до 40 лет (47,5%) и в возрасте от 25 до 35 лет (46,6%). Женщины в возрасте до 25 лет составили 5,9 %.

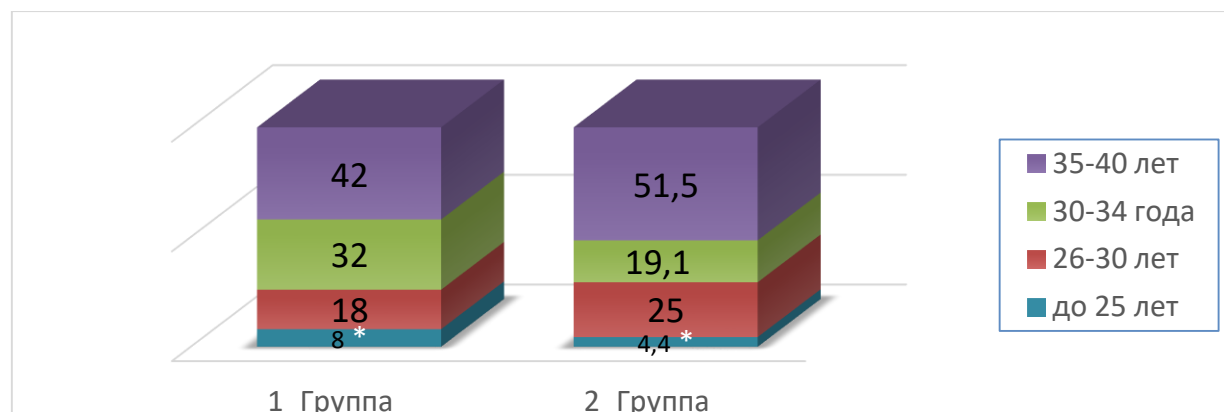


Рис. 1 - Возрастной состав пациенток по группам, %

Примечание: р – достоверность различий между исследуемыми группами сравнения * (P <0,05) Метод статистического анализа - критерий χ^2

В диссертации мы определяли значимые клинико-анамнестические факторы риска, оказывающие негативное влияние на репродуктивный прогноз у пациенток с миомой матки, используя статистические методы обработки результатов. Расчет относительного риска с доверительными интервалами, привел к следующим результатам. Значимыми факторами риска являются: возраст пациенток от 20 до 25 лет (p=0,032), ДИ (1,04; 2,96) и от 30 до 34 лет (p=0,001), ДИ (1,39; 2,99); индекс массы тела 20-25 кг/м² (p=0,031), ДИ (1,05; 2,92); аномальные маточные кровотечения в виде болезненных (44%) менструаций (p=0,007), ДИ (1,16; 2,60); давность заболевания миомой матки 1-2 года (p=0,011), ДИ (1,13; 2,55).

Такие факторы как, менархе, регулярность и обильность менструального цикла, наследственность, первичное или вторичное бесплодие, наличие экстрагенитальных заболеваний оказались статистически не значимыми.

Сравнивая темпы развития миомы матки, по данным ультразвукового исследования, было установлено, что у обследуемых женщин в 70 % наблюдался умеренный рост (83 женщины), в 20 % быстрый рост (24

пациентки) и лишь в 10 % случаев (11 женщин) – медленный рост миоматозных узлов (рис.2).

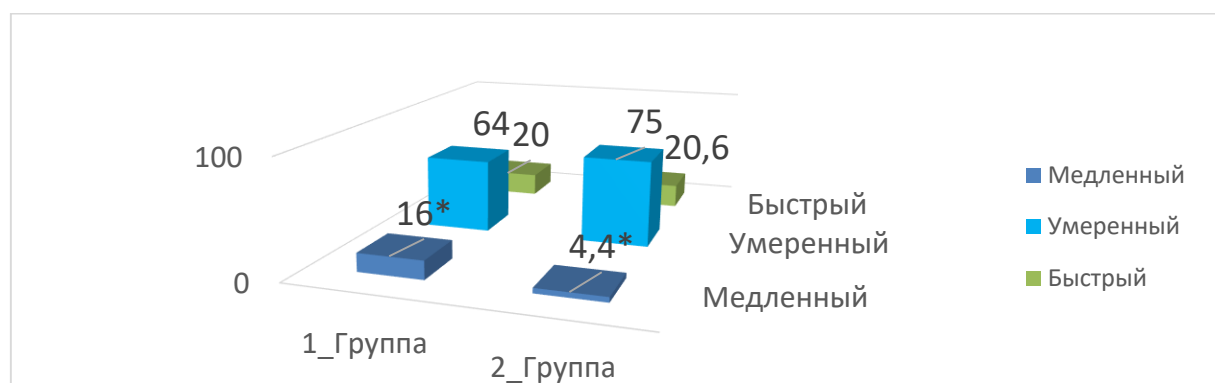


Рис. 2 - Характеристика темпов роста миоматозных узлов, %

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения *(P <0,05)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

У женщин, с наступившей беременностью после миомэктомии, чаще наблюдался умеренный рост узлов (75 %) по сравнению с первой группой (64%).

По результатам проведенной нами работы, было доказано, что дифференциальная диагностика морфологической формы миомы матки, на основании данных ультразвукового исследования с доплерографией, возможна.

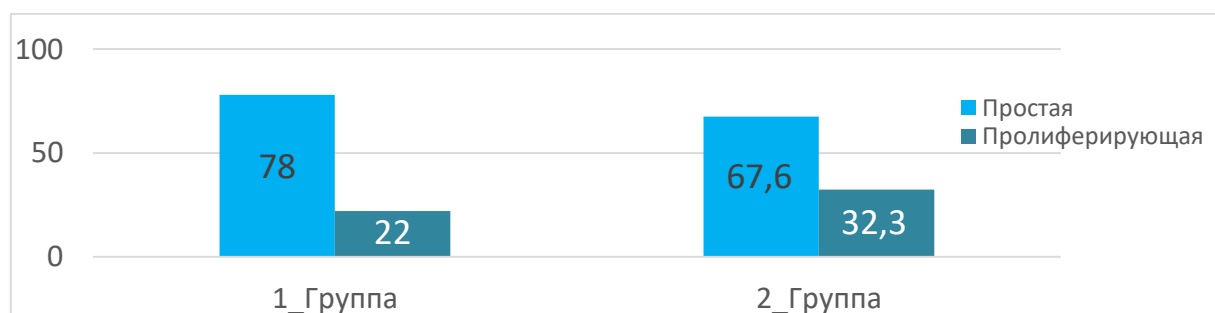


Рис. 3 - Клинико-морфологические варианты миомы матки, %

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения (P <0,1)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

По результатам ультразвукового исследования, в большинстве случаев, была установлена простая форма миомы матки (у 85 пациенток) – 72 % (рис.3). Впоследствии, результаты проведенного нами ультразвукового исследования подтвердились данными, полученными при гистологическом

исследовании удаленных миоматозных узлов. При гистологическом исследовании у 77 пациенток (65,2%) определена простая форма, у 13 (11%) – клеточная форма, а у 28 (23,8%) – пролиферирующая форма миомы.

При сравнении характера роста миоматозных узлов в исследуемых группах были получены следующие результаты (рис.4). Во второй группе (пациентки с наступившей беременностью после миомэктомии) субсерозное расположение узлов 7-го типа «на ножке» встречалось у каждой четвертой пациентки, что составило 60% и достоверно отличалось от результатов в первой группе - 40% ($P < 0,05$), что, вероятно, благоприятно сказалось на осуществлении репродуктивной функции вскоре после оперативного вмешательства у пациенток второй группы. Интрамуральные узлы 3-го типа, контактирующие с эндометрием, в обеих группах встречались редко, но достоверно чаще были диагностированы в первой группе (10%), чем во второй (3%) ($P < 0,05$).

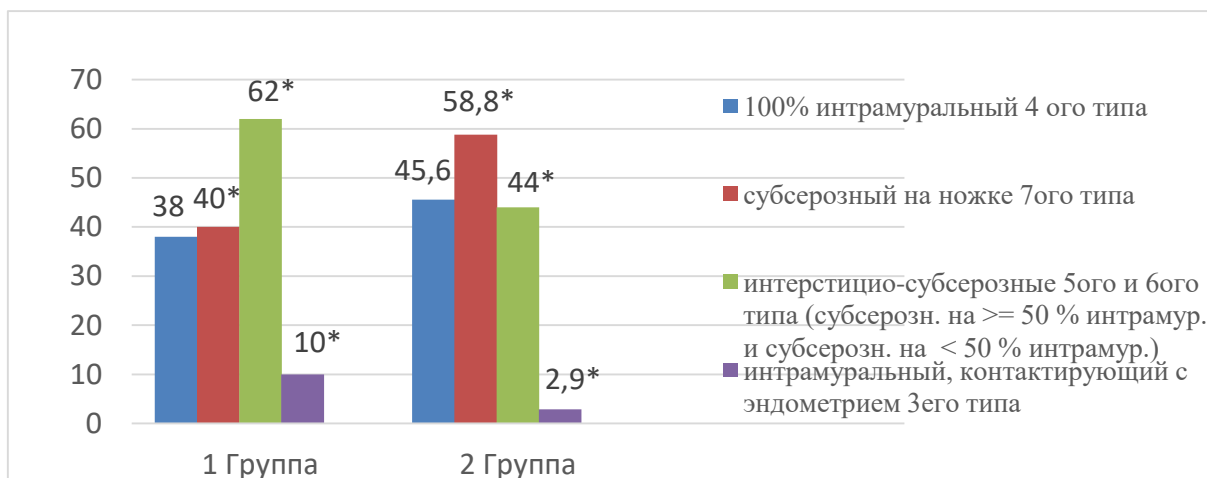


Рис.4 - Характер роста миоматозных узлов в группах, %

Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения *($P < 0,05$)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В 32 % случаев у пациенток из первой группы интерстицио-субсерозные узлы располагались в миометрии (интрамурально) более, чем на 50% (6ого типа). Во второй же группе подобное расположение миоматозных узлов встречалось лишь в 7 % случаев ($p < 0,05$).

В большинстве случаев миоматозные узлы (в обеих группах) располагались по передней (52,5 %) и задней стенкам (61 %) матки (рис. 5).

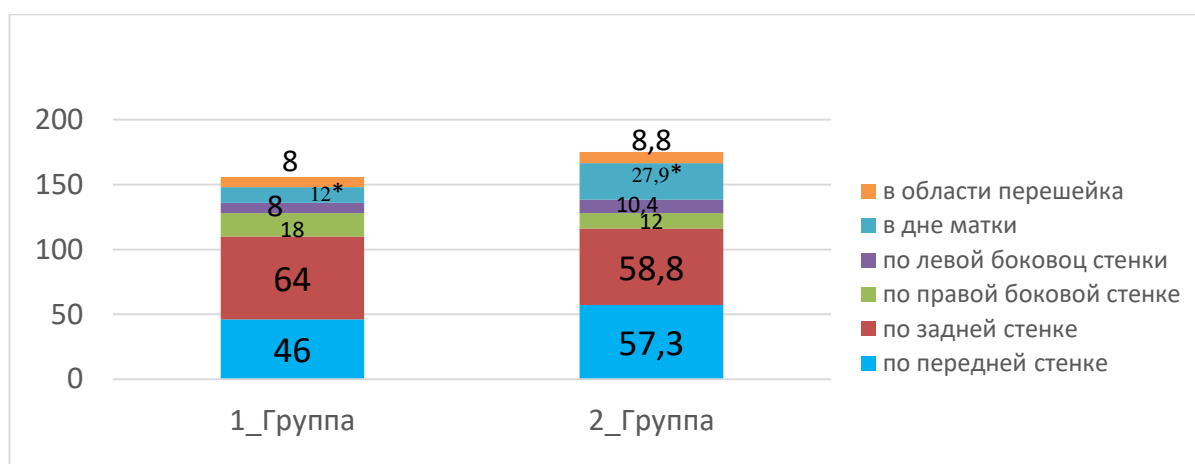


Рис.5 - Локализация миоматозных узлов у пациенток в группах, %
 Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения *($P < 0,05$)
 Метод статистического анализа - критерий χ^2

На рисунке 6 указаны средние значения объемов миоматозных узлов в каждой группе после статистической обработки данных.

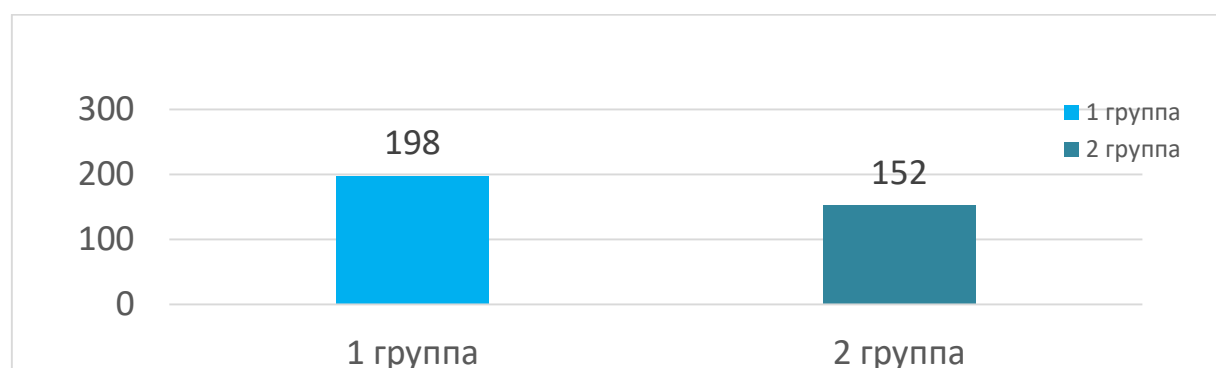


Рис.6 - Общий объем миоматозных узлов в группах, см³
 Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения ($P < 0,05$)
 Метод статистического анализа – критерий Фишера

Установлено, что у пациенток с наступившей беременностью после миомэктомии достоверно меньше общий объем миоматозных узлов, чем у пациенток первой группы ($P < 0,05$). Получив данные об объеме матки и общем объеме миоматозных узлов, мы рассчитали объем неизменного миометрия (мышечный компонент) и сопоставили соотношение объема миоматозного компонента с мышечным. У 50 (42,4%) пациенток это соотношение составило 1:1, у 38 (32,2%) – 2:1 и у 30 (25,4%) - 1:2. В обеих группах преобладало соотношение 1:1.

На основании полученных результатов собственных исследований, мы попытались найти взаимосвязь между отдаленностью узловых образований от базального слоя эндометрия и репродуктивным прогнозом (рис.7).

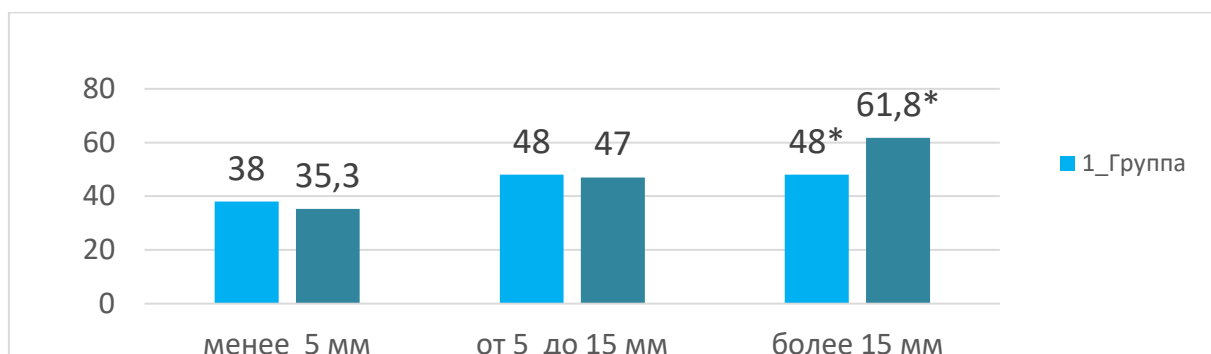


Рис.7 - Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия по группам, % Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения *($P < 0,1$). Метод статистического анализа - критерий χ^2

Во второй группе чаще миоматозные узлы находились на расстоянии более чем 15 мм от базального слоя эндометрия и реже на расстоянии менее 5 мм, по сравнению с первой группой. Отмечено, что отдаленность миоматозного узла более чем на 15 мм от базального слоя эндометрия, благоприятно влияет на положительный репродуктивный прогноз после миомэктомии.

Всем пациенткам в нашем исследовании по поводу бесплодия, ассоциированного с миомой матки, было проведено оперативное лечение в объеме миомэктомии. Лапаротомия при удалении миоматозных узлов проводилась чаще (62%) - 73 операции, чем лапароскопическая миомэктомия (38%) – 45 операций (рис.8).

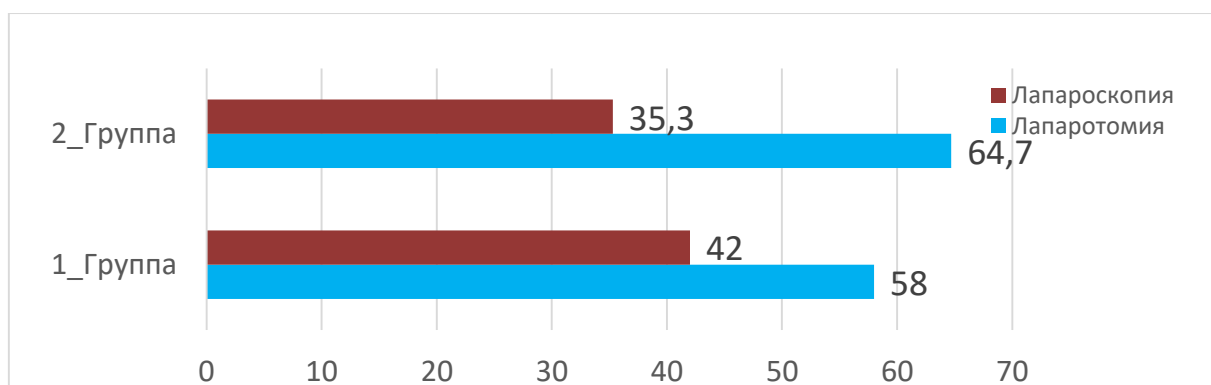


Рис. 8 - Оперативный доступ при миомэктомии в группах, %

Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения ($P > 0,1$)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В обеих группах, в равных процентных соотношениях методом оперативного доступа являлись лапаротомии и лапароскопия. Миомэктомия лапаротомным доступом была произведена 73 пациенткам из 118 (первая группа 29 (58 %), вторая группа 44 (64,7 %)). Лапароскопическая операция выполнена 45 женщинам из 118 (в первой группе – 21 (42%), во второй группе – 24 (35,3 %)).

В течение двух лет наблюдения после проведенной миомэктомии, беременность наступила у 68 женщин, что соответствует 57,6 % от общего количества прооперированных нами пациенток ($n = 118$). У 43 (62,7%) из них беременность наступила через 6-12 месяцев после операции, у 25 пациенток (37,3%) – через один или два года после оперативного вмешательства. Из числа пациенток с наступившей беременностью после миомэктомии ($n = 68$) в 64,7% случаев ($n = 44$) беременность наступила после лапаротомной миомэктомии и в 35,3% случаев ($n = 24$) – после операции, выполненной лапароскопическим доступом ($p < 0,05$).

Мы оценили также влияние типа миомы матки (простой или пролиферирующий) на частоту спонтанного наступления беременности после миомэктомии (рис.9).

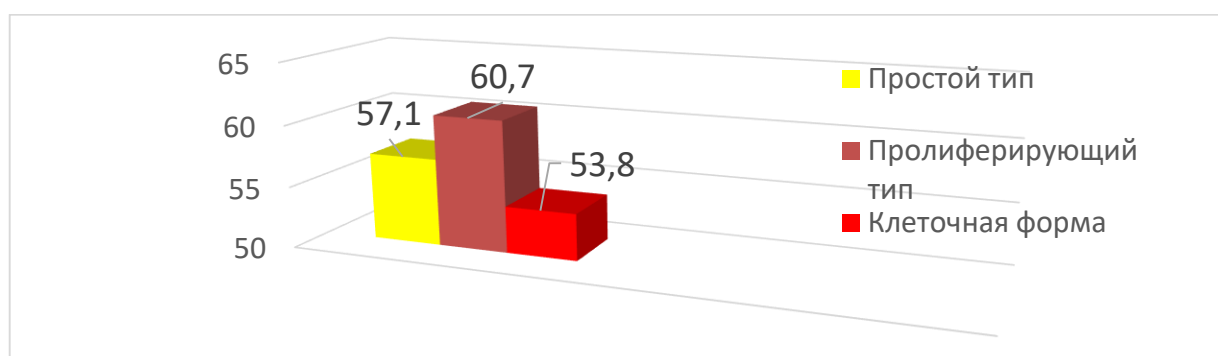


Рис. 9 – Частота наступления беременности у пациенток после миомэктомии, в зависимости от гистологического типа миомы матки, %

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Беременность наступила у 61 % пациенток с пролиферирующей формой миомы матки ($n=17$ из 28), у 57 % пациенток с гистологически подтвержденной простой формой миомы ($n=44$ из 77) и у 54 % женщин с

клеточной формой миомы матки (n=7). Все пациентки забеременели естественным путем.

Оценивая исходы беременности у женщин после миомэктомии, мы получили следующие результаты (рис.10).

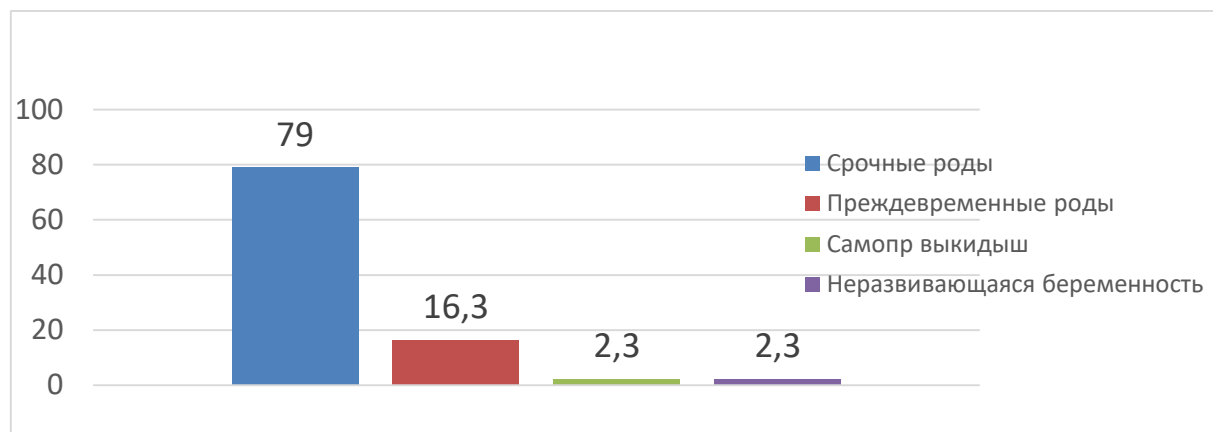


Рис.10 - Исходы беременности у пациенток с миомой матки после миомэктомии, % Метод статистического анализа - критерий χ^2

С помощью метода логистической регрессии мы спрогнозировали вероятность наступления или не наступления беременности у женщин с бесплодием на фоне миомы матки после оперативного вмешательства.

На первом этапе была построена логистическая регрессионная модель для прогнозирования наступления беременности у женщин после миомэктомии на основании анамнестических данных (анамнестическая модель). По результатам построения регрессионной модели для прогнозирования наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки после оперативного вмешательства на основании анамнестических данных было получено следующее уравнение:

$$y = 10,527 + 5,510 \times V1 + 6,304 \times V2 + 11,604 \times V3 - 0,397 \times V4 - 1,630 \times V5 - 0,100 \times V6 - 0,339 \times V7 - 0,644 \times V8 - 0,155 \times V9 + 0,410 \times V10 - 1,673 \times V11 - 1,142 \times V12 + 1,148 \times V13 + 24,294 \times V14 - 3,241 \times V15 + 2,330 \times V16 - 0,209 \times V17 + 5,271 \times V18 + 0,861 \times V19 - 2,610 \times V20 - 2,634 \times V21 - 0,130 \times V22 - 1,614 \times V23 + 2,277 \times V24 - 2,183 \times V25 - 3,335 \times V26 + 2,617 \times V27 - 2,260 \times V28.$$

Далее полученное значение y используется для определения вероятности наступления беременности после оперативного вмешательства по поводу миомы матки с использованием следующей формулы:

$$pred = \frac{1}{1+e^{-y}},$$

где, $pred$ – вероятность наступления беременности, y – значение, рассчитанное на предыдущем этапе. Если вероятность $pred$ менее или равно 0,5, то пациентка относится в группу с низкой вероятностью наступления беременности, если более 0,5 – в группу с высокой вероятностью наступления беременности.

На втором этапе была построена логистическая регрессионная модель для прогнозирования наступления беременности после оперативного вмешательства на основании данных инструментальных методов обследования (ультразвукового исследования с ЦДК) и течения операции (диагностическая модель). По результатам построения регрессионной модели для прогнозирования наступления беременности у женщин с бесплодием после оперативного вмешательства по поводу миомы матки на основании клинико-диагностических данных было получено следующее уравнение:

$$\begin{aligned} y = & -1486,168 + 9,549 \times V1 + 2,118 \times V2 + 8,270 \times V3 - 0,967 \times V4 + \\ & 286,481 \times V5 + 507,559 \times V6 + 596,189 \times V7 + 416,154 \times V8 + \\ & 843,307 \times V9 - 107,296 \times V10 + 491,101 \times V11 + 59,094 \times V12 + \\ & 493,236 \times V13 + 20,465 \times V14 - 396,841 \times V15 + 705,463 \times V16 - \\ & 405,118 \times V17 + 237,645 \times V18 - 85,455 \times V19 - 880,531 \times V20 - \\ & 22,558 \times V21 + 120,545 \times V22 - 0,141 \times V23 + 332,160 \times V24 - \\ & 281,106 \times V25 - 388,036V \times 26 - 780,806 \times V27 + 6,516 \times V28 + \\ & 425,224 \times V29 - 7,963 \times V30 - 541,298 \times V31 - 162,389 \times V32 - \\ & 356,376 \times V33 - 843,068 \times V34 - 156,662 \times V35 + 569,725 \times V36 + \\ & 517,506 \times V37 + 475,410 \times V38 + 296,574 \times V39 - 236,096 \times V40 + \end{aligned}$$

$$394,342 \times V41 + 445,253 \times V42 + 221,626 \times V43 + 117,059 \times V44 - \\ 199,252 \times V45 + 550,549 \times V46.$$

Использование полученного уравнения также заключается в выборе значений переменных на основании правил и расчете значения y , которое используется для определения вероятности наступления беременности после оперативного вмешательства по поводу миомы матки с использованием вышеприведенной формулы.

Таким образом, построенные логистические регрессионные модели могут использоваться для определения вероятности наступления беременности у женщин после миомэктомии. Анамнестическая модель может быть использована для предварительной оценки при обращении, а диагностическая модель для окончательного определения вероятности наступления беременности после осуществления диагностических процедур.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми клиничко-анамнестическими факторами риска, оказывающими негативное влияние на репродуктивный исход у пациенток с миомой матки, являются: возраст пациенток от 20 до 25 лет ($p=0,032$), ДИ (1,04; 2,96) и от 30 до 34 лет ($p=0,001$), ДИ (1,39; 2,99); индекс массы тела 20-25 кг/м² ($p=0,031$), ДИ (1,05; 2,92); аномальные маточные кровотечения в виде болезненных (44%) менструаций ($p=0,007$), ДИ (1,16; 2,60); давность заболевания миомой матки 1-2 года ($p=0,011$), ДИ (1,13; 2,55).
2. Установлена высокая диагностическая значимость таких эхографических маркеров, как объем миоматозного узла, общий (суммарный) объем узловых миоматозных образований, отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия, которые необходимо добавить в расширенный ультразвуковой протокол пациенток с миомой матки и бесплодием. Уточнения по локализации миоматозных узлов внесены в

ультразвуковой протокол в соответствии с современной классификацией миомы FIGO (2011 года).

3. Выявлено, что у пациенток с миомой матки и неблагоприятным репродуктивным прогнозом чаще встречаются миоматозные узлы 5-го (62%) и 3-го (10%) типа по классификации FIGO, с отдаленностью от базального слоя эндометрия менее 5 мм (38%) и с общим объемом миоматозных узлов 200 см³ и более. Планирование беременности эффективно при субсерозном расположении миоматозных узлов «на ножке» 7-го типа по классификации FIGO (60%), локализации узловых образований в дне матки (27,9%), при отдаленности миоматозных узлов от эндометрия на расстоянии более 15 мм (61,8 %), при объеме миоматозных узлов 150 см³ и менее.
4. Установлена диагностическая значимость метода доплерометрии в определении типа миомы матки (простой или пролиферирующий) на дооперационном этапе, при этом диагностическая точность метода составила – 82,22±0,17%, специфичность доплерометрии – 89,18±0,2 %, чувствительность – 66,6±0,15%.
5. Установлена высокая точность построенных прогностических регрессионных моделей, позволяющих пациенткам с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, прогнозировать вероятность наступления беременности после миомэктомии, что способствует своевременному и адекватному выбору тактики лечения для восстановления фертильности в каждом конкретном случае.

Чувствительность анамнестической модели составила 0,82 [0,71; 0,89], специфичность – 0,79 [0,65; 0,88], точность – 0,81 [0,76; 0,83]. Чувствительность диагностической модели составила 0,97 [0,90; 0,99], специфичность – 0,92 [0,81; 0,97], точность – 0,95 [0,91; 0,96].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам акушерам-гинекологам и врачам репродуктологам предложено использовать расширенный ультразвуковой протокол у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, планирующих беременность.
2. У женщин репродуктивного возраста с миомой матки и бесплодием для своевременного принятия решения о целесообразности оперативного вмешательства и прогнозирования эффективности миомэктомии необходимо при проведении ультразвуковой диагностики оценивать следующие параметры: локализацию, общий объем миоматозных узлов, отдаленность их от базального слоя эндометрия.
3. Учитывать, что вероятность наступления беременности после миомэктомии выше при следующих ультразвуковых показателях: субсерозном расположении миоматозных узлов «на ножке» 7-го типа (60%) по классификации FIGO (2011), локализации узловых образований в дне матки (27,9%), при отдаленности миоматозных узлов от эндометрия на расстоянии более 15 мм (61,8 %), при общем объеме миоматозных узлов 150 см³ и менее.
4. Диагностика пролиферирующей формы миомы матки при проведении ультразвукового исследования с использованием доплерометрии – является показанием для миомэктомии, так как эта форма характеризуется быстрым ростом.
5. Для повышения точности прогнозирования наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, после проведенной миомэктомии, рекомендовано использовать уравнения предложенной нами регрессионной модели.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Цхай В.Б., Мартыненко О.А., Штох Е.А., Ростовцева Е.С., Глызина Ю.Н., Дудина А.Ю., Ковалева Е.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с оперированной маткой // Вестник Новосибирского государственного университета. - Новосибирск. – 2013. - Том 11, Выпуск 1. - С.136-141.
2. Цхай В.Б., Штох Е.А. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием //Акушерство, гинекология и репродукция - 2014. -М.- Том 8. - №4. - С.42-48.
3. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска //Сибирское медицинское обозрение. - Красноярск. - 2015. - №1 (91). – С. 22-27.

Работы, опубликованные в прочих изданиях:

4. Цхай В.Б, Штох Е.А., Мартыненко О.А. Миомэктомия у женщин репродуктивного возраста. Лапаротомия? Лапароскопия? //Сборник научных статей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - Красноярск. - 2011. - С.170-176.
5. Цхай В.Б, Мартыненко О.А., Штох Е.А. Обзор новых технических возможностей в проведении консервативной миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста. Лапароскопия //Сборник научных статей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - Красноярск. - 2011. – С. 177-184.
6. Цхай В.Б., Штох Е.А., Мартыненко О.А. Консервативная миомэктомия во время беременности. Возможные осложнения и их профилактика // Красноярск, Версо. - 2012.- С.95-99.
7. Цхай В.Б., Шиповская В.П., Штох Е.А., Мартыненко О.А. Случай из практики. Редкий случай благоприятного исхода при доношенной беременности у пациентки с большим субмукозным узлом // Актуальные

вопросы акушерства и гинекологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции.- Красноярск, Версо. - 2012.- С.91-94.

8. Цхай В.Б., Ржевская Н.В., Брежнева Н.В., Штох Е.А., Мартыненко О.А., Чеканов А.М. Эпидемиология, частота и структура разрывов матки в городе Красноярске // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии.- Киров, КОГБУЗ МИАЦ.- 2013.- С.130-133.
9. Цхай В.Б., Штох Е.А., Мартыненко О.А., Ржевская Н.В. Анализ частоты и структуры разрывов матки в городе Красноярске // Материалы XIV Всероссийского форума Мать и дитя.- Москва, Меди ЭКСПО.- 2013.- С.519-520.
10. Цхай В.Б., Штох Е.А., Мартыненко О.А., Глызина Ю.Н., Курсков Д.Э., Дудина А.Ю., Леванова Е.А., Бауров П.П. Оптимизация оказания медицинской помощи беременным с миомой матки // Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности: Сб. матер. IV Российско-германского конгресса по акушерству и гинекологии. - Калининград, Изд-во БФУ им. И. Канта. - 2014. - С.127-132.
11. Штох Е.А., Цхай В.Б. Результаты ультразвукового исследования и доплерометрии у женщин репродуктивного возраста с миомой матки // Материалы VIII Регионального форума «Мать и дитя». - Сочи, 2015.

Научно-методические труды:

12. Штох Е.А., Цхай В.Б., Гребенникова Э.К. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики. Миома матки при бесплодии (диагностика, показания к оперативному лечению, прогнозирование и профилактика). – Красноярск, 2017. – 28с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальные маточные кровотечения

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормоны

ИПФР 1 – инсулиноподобный фактор роста 1ого типа

ИР – индекс резистентности

ЛСК – линейная скорость кровотока

ТФР – трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФР – факторы роста

ЦДК – цветное доплеровское картирование