

**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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор В.Б. Цхай

Красноярск - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Современные взгляды на этиопатогенез миомы матки	10
1.2 Диагностические возможности эхографии и доплерометрии у пациенток с миомой матки	18
1.3 Миома матки и репродуктивная функция женщины.....	26
1.4 Тактика и эффективность лечения миомы у женщин фертильного возраста (консервативное лечение и показания к оперативному вмешательству).....	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Общая характеристика больных.....	46
2.2 Методы и объем исследований.....	50
2.2.1 Инструментальные методы исследования.....	51
2.2.2 Гистологическое исследование.....	53
2.2.3 Клинико-статистические методы исследования.....	57
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ.....	76
4.1. Результаты ультразвукового исследования.....	76
4.2. Результаты доплерометрии.....	87
ГЛАВА V. ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ.....	90

5.1. Гистологическое исследование миоматозных узлов после миомэктомии.....	96
5.2. Репродуктивное здоровье пациенток и реабилитация после операции миомэктомии	98
ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ.....	103
6.1. Прогнозирование наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки после миомэктомии на основе анамнестических данных.....	103
6.2. Прогнозирование наступления беременности после оперативного вмешательства по поводу миомы матки на основе клинико-диагностических данных.....	109
ГЛАВА VII. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МИОМОЙ МАТКИ.....	116
ГЛАВА VIII. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

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-Mamane, 2015]. Изучению состояния репродуктивного здоровья больных с миомой матки посвящено большое количество исследований [Согоян Н.С., Адамян Л.В., 2016; D. Wojta de Mozota et al., 2014]. При этом роль миомы матки в развитии бесплодия и невынашивания беременности до сих пор 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 миомы [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 этого 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; для подтверждения восстановления фертильности после хирургического вмешательства при определенных ультразвуковых характеристиках миоматозных узлов.

Комплексный анализ результатов инструментальных методов диагностики с использованием расширенного ультразвукового протокола позволит объективно оценить состояние миоматозных узлов и составить прогноз клинического течения заболевания, что приведет к своевременному обоснованию необходимости и эффективности оперативного лечения, повышению качества обследования гинекологических больных и уменьшению количества осложнений.

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 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 отличии 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, 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 Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (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 «Красноярского государственного медицинского университета имени проф. 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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные взгляды на этиопатогенез миомы матки

Лейомиома матки является одним из самых распространенных заболеваний у женщин, в структуре гинекологических заболеваний занимает одно из первых мест [80]. Статистика свидетельствует, что распространенность миомы матки составляет 12-25 % от всех гинекологических заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте [4,67]. В последние годы настораживает рост распространенности данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. По данным Ходжаевой З. С. [102], миома матки чаще всего выявляется в возрасте 32-33 года. У женщин моложе 20-30 лет миома матки встречается в 0.9-1.5 % случаев [91]. Существует мнение, что эпидемиология миомы матки, основанная только на данных клинических исследований, недостоверна. Дополнительные исследования свидетельствуют, что истинная распространенность этой патологии как у нас в стране, так и за рубежом достигает 77 % [67,197].

Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссии [27,29,116]. По мнению многих авторов, они имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных [46] и средовых факторов [14,54,102,112,193].

Предрасполагающими к развитию миомы факторами следует считать:

- возраст 40-50 лет;
- инструментальные вмешательства на матке (аборты, диагностические выскабливания);
- хронические воспалительные заболевания половой сферы;

- гинекологические заболевания, вызывающие или являющиеся следствием гормонального дисбаланса (эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, патология эндометрия и др.);
- эндокринная патология (сахарный диабет, патология щитовидной железы);
- соматические заболевания (артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания печени, органов желудочно-кишечного тракта и др.);
- половая неудовлетворенность;
- стресс – в среднем миома возникает через 1-2 года после перенесенного тяжелого стресса [33] и др.

Миому матки можно рассматривать как психосоматическое заболевание: у таких пациенток чаще встречаются демонстративное и тревожное расстройства личности, неврастения и депрессии. В супружеских парах, где женщина страдает миомой, наблюдаются межличностные конфликты супругов, несоответствия в их сексуальном поведении и расхождение типов их сексуальных культур [33,62].

В современных условиях особое значение приобретает изучение роли наследственности в возникновении миомы матки в связи с расширением возможностей не только контроля за ростом опухоли и эффективностью различного рода лечебных воздействий, но и более раннего выявления ее в группах риска с помощью современных технологических средств [52,61,102,183]. Наследственная предрасположенность имеет мультифакторную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов. При этом необходимо подчеркнуть, что при заболевании в молодом возрасте наследственная предрасположенность значительно выше [37,115]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что миома матки развивается в результате соматических мутаций, которые проявляются в клетках миометрия [102,197]. Цитогенетический анализ тканей, вовлеченных в патологический

процесс, показал, что не менее чем в 40-50 % наблюдений миомы при кариотипическом анализе у пациенток обнаруживаются те или иные хромосомные аномалии, которые являются весьма специфическими для этого заболевания [4,14,46].

Ходжаева З. С. [102] подчеркивает важность следующих факторов риска развития заболевания: позднее наступление менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских абортов, наличие экстрагенитальных (особенно сердечно-сосудистых) и гинекологических заболеваний. Избыточная масса тела в сочетании с гиподинамией и высокой частотой стрессов также может рассматриваться в качестве фактора риска развития миомы матки [21,76]. Некоторые авторы в своих исследованиях не обнаружили взаимосвязи частоты медицинских абортов и возникновения миомы матки [10,13,23].

В качестве внешних причин развития миомы матки могут выступать многочисленные экзогенные факторы: химические, физические, экологические, инфекционные. Все экзогенные факторы агрессии имеют общий неспецифический механизм воздействия: вызывают необходимость компенсаторной перестройки структур и функций на уровне биосистемы гипоталамус-гипофиз-яичники-матка [34,69,114].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепризнанного мнения о патогенезе миомы матки [49,96,97]. Согласно современным представлениям, миома матки является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения. Опухоль растет как генетически аномальный клон клеток, происходящий из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста [92,155]. Цитогенетические исследования со всей очевидностью показали, что все клетки лейомиомы являются потомками одной материнской миогенной клетки [168]. Факторы, запускающие этот механизм, точно не установлены, т.е. неизвестно, в результате каких иницирующих или стимулирующих влияний из

нормального миоцита образуется материнская клетка. Полагают, что первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что объясняет и различный темп роста миоматозных узлов [92]. В результате репродукции матричной клеткой себе подобных вокруг мелких сосудов миометрия (чаще артериол) формируется «зона роста», представляющая собой пролиферат незрелых гладких мышечных клеток. Когда пролиферат достигает объема 2.5-3.5 мм в диаметре сферы, его более зрелые периферические клетки начинают продуцировать коллаген, формируя первичные пучки гладких мышечных клеток с их последующей гипертрофией. Новые дочерние «зоны роста» обнаруживаются по периферии узлов лейомиомы размером всего 1.0-1.5 см [79]. По мере формирования новообразованных гладкомышечных пучков от места вхождения и выхода из узелка бывшего материнского сосуда начинается разрастание капилляров, причем материнский сосуд, давший начало зачатку миомы, и вновь образованные сосуды между собой активно анастомозируют. Таким образом, образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации. Из классического морфогенеза лейомиомы известно, что основным механизмом истинного роста опухоли является повышение пролиферативной активности клеток. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что пролиферативная активность клеток лейомиомы на протяжении всего менструального цикла значительно превышает таковую в нормальных миоцитах [14].

Среди теорий патогенеза наиболее распространены следующие:

1. Мезенхимальная теория Fujii заключается в том, что в антенатальном периоде мезенхимальные клетки матки пролиферируют и дифференцируются дольше, чем гладкомышечные клетки эндодермального происхождения (гладкомышечные клетки желудочно-

кишечного тракта, мочевого пузыря) по 31 и 12-14 неделю соответственно. Следовательно, будучи еще незрелыми, они чаще подвергаются действию различных неблагоприятных факторов и веществ, которые могут вызвать в них мутации. Такие измененные клетки после наступления полового созревания становятся предшественниками миом [48,77].

2. Инфекционная теория Тихомирова А.Л. основана на морфологическом и гистохимическом исследовании “зон роста”, которые образуются вокруг «воспалительных инфильтратов и эндометриoidных эксплантов» в миометрии. Формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия. Кроме того, в миоматозных узлах по сравнению с окружающим эндометрием повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [103].
3. В теории Савицкого Г.А. и Савицкого А.Г. (2003г.) ведущее место отводится гиперэстрогении. В результате действия повреждающих экзо-и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящие к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной системе и микроциркуляторном русле матки и развитию гиперэстрогенных состояний. В таких условиях формируется зачаток узла, образование которого авторы связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, т.е. миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [74].
4. Ряд авторов Wallach E.E. (2004), Меглей С. (2005), Можейко Л.Ф. (2014) указывают на ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола как инициаторам ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки. Доказательствами данной теории являются

данные о том, что рост и развитие миомы чаще наблюдается на фоне нормальной секреции прогестерона в течение менструального цикла. Наиболее активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием. [48, 52, 207]

До сих пор идет дискуссия о том, является ли миома матки гормонально-зависимым заболеванием [102]. Не установлено, являются ли гормональные нарушения основополагающими в образовании миомы матки.

Роль половых гормонов в патогенезе миомы матки подтверждается рядом хорошо известных фактов [52]:

- миома матки редко наблюдается в допубертатном возрасте;
- миома может значительно увеличиваться во время беременности;
- во время менопаузы миома матки нередко регрессирует в своем развитии;
- лечение миомы аналогами рилизинг-гормонов сопровождается уменьшением размеров опухоли.

Главным индуктором роста миомы матки традиционно считался эстрадиол. Количество рецепторов эстрадиола в ткани опухоли, обладающей признаками пролиферации, выше, чем в неизменном миометрии той же матки и в ее узлах без выраженной тенденции к росту. Была выявлена прямая зависимость между содержанием в миоматозном узле гладкомышечной ткани и количеством рецепторов эстрадиола. В тех случаях, когда количество гладкомышечных волокон в ткани узла выше, чем в окружающем миометрии, содержание рецепторов E2 в узле опухоли тоже оказывалось выше и наоборот [27,47,48].

Многие авторами при изучении рецепторного аппарата в опухолевых узлах и нормальном миометрии выявлено различное содержание рецепторов эстрогенов в зависимости от величины миоматозных узлов [3,42,98].

Достоверно повышенное содержание рецепторов эстрогенов в центре больших миоматозных узлов можно рассматривать как один из важных потенциальных факторов роста опухоли. [88]

Результаты последних исследований показали значительную роль прогестерона в патогенезе миомы матки [36]. Известны многочисленные примеры ускорения роста миомы, возрастания ее клеточности и митотической активности на фоне лечения препаратами прогестерона. В присутствии прогестерона эстрогены способны усиливать свое воздействие на митотическую активность миомы и миометрия. Ряд клинических и биохимических данных подтверждает правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и таким образом способствовать развитию миомы матки. Это доказывают данные об ускорении роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличение экспрессии Ki-67 (антиген клеточной пролиферации) в нормальном миометрии в ту же фазу. Добавление *in vitro* прогестерона к обработанным эстрадиолом клеткам миомы и миометрия вызывает значительное увеличение экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1-ого типа (ИПФР 1), стимулирующего пролиферацию клеток миомы, и наоборот, уменьшение уровня инсулиноподобного фактора связывающего протеина (ИПФРСП-3). Прогестерон оказывает стимулирующее влияние не только на ИПФР-1, но и на эпидермальный фактор роста (ЭФР), также стимулирующий пролиферацию клеток миомы. Прогестерон (в отличие от эстрогенов) играет важную роль в экспрессии bcl-2 (онкопротеин, ингибитор апоптоза) в ткани миомы, значительно превышая экспрессию этого протеина в интактном миометрии, где он практически не обнаруживается. По данным ряда авторов, в клетках нормального миометрия экспрессируются в равном количестве типы А и В рецепторов прогестерона, в то время как в 40 % исследований на поверхности миоматозных узлов было обнаружено больше рецепторов типа В, а прогестерон, как известно, связывается

преимущественно с рецепторами типа В [39,51,146]. В исследованиях А.Л. Тихомирова и соавт. [103] было выявлено, что более 90 % клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона. Это указывает на то, что прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они способны в свою очередь повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в лейомиоме. Отмечено также, что прогестерон угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов в миометрии [147,151].

Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, обладающего антипрогестагеновым эффектом (мифепристон) [81,190,201]. Проведенные иммуногистохимические исследования выявили при этом значительное уменьшение количества рецепторов прогестерона в лейомиоме, в то время как уровень рецепторов эстрогенов не изменялся, что позволяет предположить возможность регрессии миоматозного узла посредством прямого антипрогестеронового действия. Таким образом, прогестерон способствует росту лейомиомы. [47,48]

Среди других гормонов, вовлеченных в патогенез миомы матки, можно выделить пролактин и гормон роста. Пролактин обладает митотической активностью в отношении клеток лейомиомы и миометрия, кроме того, он синтезируется в миометрии и лейомиоме. [66]

Факторы роста (ФР) – биологически активные соединения (разновидность белков), которые (в отличие от гормонов), как правило продуцируются неспецифическими клетками многих тканей и являются основными переносчиками митогенного сигнала. Основными ФР, обнаруженными как в нормальной миометрии, так и в миоматозном узле, являются ИПФР 1 и 2, простой ФРФ, эпидермальный фактор роста и ТФР. Анализ данных литературы позволяет предположить, что дисрегуляция продукции ФР является одним из молекулярных механизмов возникновения и роста лейомиомы матки [18,84,158,161].

Учитывая все вышеописанное, можно заключить, что причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссий и на сегодняшний день не существует общепризнанного мнения о патогенезе миомы матки. Факторы, запускающие механизм развития миомы, точно не установлены, что доказывает многогранную природу этого заболевания.

1.2 Диагностические возможности эхографии и доплерометрии у пациенток с миомой матки

Данные литературы убеждают, что ультразвуковое сканирование является наиболее информативным методом в диагностике миомы матки [26,124,203]. Необходимым условием выбора тактики ведения женщин с миомой, метода хирургического лечения и определения объема операции является четкое представление о локализации, размерах, особенностях структуры миоматозных узлов и их кровоснабжения. Бимануальное исследование, остающееся основным для гинекологов, не всегда позволяет выявить истинную локализацию опухоли, ее размеры, границы и взаимоотношения со смежными органами [134,143]. В связи с этим в настоящее время для диагностики опухолей малого таза применяются дополнительные методы исследования: эхография, магнитно-резонансная томография, рентгенологические (простая гистеросальпингография, рентгенотелевизионная гистеросальпингография, флебография) и эндоскопические методы, которые позволяют уточнить топографию и характер объемного образования [78,176].

В 2011 году международная федерация акушерства и гинекологии (FIGO) представила новую, более детальную систему классификации миомы матки [50,81].

Миоматозные узлы могут быть одиночными или множественными и различаться по размеру, локализации и кровоснабжению. Миомы обычно

классифицируют на 3 подгруппы в зависимости от локализации: субсерозные (на внешней стороне матки), интрамуральные (в миометрии) и субмукозные или подслизистые (на внутренней стенке матки) [81].

I. S Субмукозные узлы

0. Внутриполостные «на ножке»

1. < 50 % узла проникает в эндометрий
2. > 50 % узла расположено в эндометрии

II. O – Прочие

3. интрамуральные - контактируют с эндометрием
4. 100 % интрамуральные
5. субсерозные (на > или = 50% интрамуральные)
6. субсерозные (на < 50 %интрамуральные)
7. субсерозные «на ножке»
8. другие (например цервикальная паразитирующая)

III. Смешанные

2-5 субмукозная и субсерозная - каждая часть меньшей половиной диаметра расположена в эндометрии и брюшной полости соответственно [81].

В настоящее время для диагностики субмукозной миомы матки получила широкое распространение гистероскопия. Она дает возможность визуально выявить внутриматочную патологию, определить точную локализацию и величину миоматозных узлов и степень распространенности патологического процесса, а при необходимости позволяет произвести прицельную биопсию [155,169]. Эндоскопическая картина подслизистой миомы матки основывается на визуализации в полости матки округлого или овоидного образования бледно-розового цвета с гладкой поверхностью. По данным А.Н. Стрижакова и соавторы точность гистероскопии в диагностике подслизистой миомы матки достигает 99.2 %, телевизионной гистеросальпингографии и трансвагинальной эхографии – соответственно 96.4 и 95.7 % [89].

Использование ультразвуковых методов исследования у больных с миомой матки позволяет определить количество, размеры и локализацию узлов миомы, их отдаленность от базального слоя эндометрия, объем опухолевой массы, состояние эндометрия, миометрия и полости матки, особенности кровоснабжения органов и отдельных узлов, что имеет важное значение при выборе рациональной тактики лечения [132]. Эхография позволяет легко визуализировать миоматозные узлы диаметром более 10 мм. Интерпретация обнаруживаемых в структуре миометрия очаговых включений диаметром менее 10 мм как миоматозных узлов может привести к ложноположительному ответу, поскольку такие включения могут свидетельствовать о других заболеваниях матки (внутренний эндометриоз, артефакты). Лейомиомы по своему строению могут иметь разное соотношение количества гладкомышечной и соединительной ткани, в связи с чем эти доброкачественные опухоли характеризуются разнообразием эхоструктуры (от гипо- до гиперэхогенной). Данные литературы убедительно свидетельствуют, что трансвагинальная эхография является надежным методом диагностики миомы матки, однако не позволяет прогнозировать клиническое течение миомы матки, а также дифференцировать ее от саркомы матки [64,129,191].

С конца 80-х годов прошлого столетия началось широкое исследование кровообращения матки и яичников при помощи трансвагинального ультразвукового сканирования в сочетании с доплерометрией с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК). Качественный и количественный анализы показателей внутриорганных кровотока позволяют характеризовать физиологические изменения, происходящие в матке и яичниках в течение менструального цикла, а также регистрировать новообразование сосудов при возникновении опухолевого процесса [138,110].

Таким образом, на современном этапе развития медицины возможности ультразвукового исследования значительно расширились с появлением

таких новых методик, как ЦДК и энергетическое доплеровское картирование, импульсно-волновая доплерография. С их помощью стало возможным непосредственно визуализировать расположение не только магистральных сосудов, но и мелких паренхиматозных артериол, что особенно важно для исследований в области гинекологии [26,90,181].

Новейшие компьютерные технологии заложили основу революционного преобразования классического двухмерного сканирования в реальном времени, результатом которого явилось создание трехмерной эхографии [23,195,199]. Благодаря стремительному развитию компьютерных технологий ультразвуковая диагностика приобрела возможность получения и анализа объемной информации. В настоящее время внедрение современных ультразвуковых диагностических технологий позволяет оценить величину, структурные особенности, топографию миоматозного узла, а также определить характер его васкуляризации и объемного кровотока [157]. ЦДК и доплерография позволяют обнаружить сосуды, питающие миому и формирующие область ангиогенеза, в виде правильного кольца по периферии опухоли, и центральные внутриопухолевые сосуды, развивающиеся в ответ на ангиогенную активность опухолевых клеток [6,113].

Анализ кривых скоростей кровотока, проведенный рядом авторов у женщин при миоме матки, позволил установить, что у больных с миомой матки по сравнению со здоровыми женщинами снижены показатели сосудистой резистентности в маточных артериях [174,202]. Такая же закономерность наблюдалась в сосудах миоматозных узлов по сравнению с сосудами неизмененного миометрия. Более низкую сосудистую резистентность объясняют увеличением концентрации эстрогенов и эстрогеновых рецепторов в миоматозных узлах по сравнению с интактным миометрием, поскольку считают, что высокая концентрация эстрогенов и эстрогеновых рецепторов приводит к вазодилатации сосудистой системы матки [30,64].

ИР в маточных артериях зависит от гистологического строения миоматозного узла. Так, в работах М.В. Медведева и соавт. [26], И.П. Титченко [16] отмечено, что при простой миоме матки ИР составил 0.78 ± 0.06 , тогда как при пролиферирующей миоме – 0.67 ± 0.09 . Эти исследования позволили неинвазивным путем определять характер морфологического строения миомы матки, интенсивность ее роста вне и во время беременности, тем самым обеспечивая дифференцированный подход к лечебной тактике [141,185,204,205]. По данным этих же исследований, интенсивность кровотока в маточных артериях коррелирует с размерами миоматозных узлов: чем больше узел, тем ниже ИР в маточных артериях, что свидетельствует о большей интенсивности кровотока в сосудистом бассейне матки при наличии миоматозных узлов больших размеров [189,194]. ИР зависит также от локализации узлов: наиболее выраженная васкуляризация отмечается в субмукозных узлах (по сравнению с интерстициальной и субсерозной локализацией). По данным других авторов, степень васкуляризации узлов не зависит от их локализации. Чаще в центральной части узла ИР ниже, чем по периферии. При этом, чем больше узел, тем ниже ИР внутри узла. В то же время при измерении показателей кривых скоростей кровотока при приблизительно равных размерах узлов миомы, но при наличии вторичных изменений (что подтверждается данными гистологического исследования) ИР, ПИ и СДО значительно ниже, чем у больных без вторичных изменений в узлах [188,192].

А.Х. Каримов и соавт. [31] оценивали значение ЦДК при осложнениях миомы матки. Диагностированы следующие осложнения миомы: быстрый рост, воспаление, некроз и дегенеративные процессы. При цветовой доплерографии миоматозного узла определялась преимущественно периферическая васкуляризация, позволяющая уточнить его контур. Так, при «быстром росте» периферический кровоток усиливался. При воспалительных, некротических и дегенеративных процессах регистрировались более низкие значения ИР в центральных отделах узлов

по сравнению со значениями в периферических сосудах. В маточных артериях при осложнениях миомы матки кровотоков достоверно усиливался по сравнению с таковым в контрольной группе (здоровые женщины, у которых проводилось измерение скорости кровотока в сосудах матки и яичников). Таким образом, авторы пришли к выводу, что применение доплеровского картирования повышает точность диагностики осложнений миомы матки [31].

Оценка внутриопухолевого кровотока и определение показателей сосудистой резистентности в узлах миомы представляет большой интерес [172]. Частота визуализации внутриопухолевых сосудов, по данным различных авторов, характеризуется большим разбросом (51.5-100%), что обусловлено использованием различных доступов при исследовании (трансвагинальное и трансабдоминальное сканирование). Внутриопухолевый кровоток в миоматозных узлах регистрируется в 87 % наблюдений [64]. При ЦДК чаще видны сосуды, располагающиеся по периферии узла. При этом сосуды, определяемые в наружной трети миоматозного узла, обычно представлены артериями и дилатированными венами, а сосуды, локализующиеся по наружному контуру узла, - артериями. В центральной части миоматозных узлов опухолевые сосуды визуализируются значительно реже, и, как правило, бывают представлены артериями. Не обнаружено зависимости между локализацией миоматозных узлов и частотой визуализации внутриопухолевых сосудов [31]. Индекс периферического сопротивления внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах был достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями неизмененного миометрия в контрольной группе - 0.55 и 0.74 соответственно [31,172].

Согласно данным Е.Ю. Антроповой [6], в узлах с гипervasкуляризацией отмечено достоверно более высокое содержание рецепторов прогестерона по сравнению с узлами с пониженной васкуляризацией. Таким образом, определение характера васкуляризации узлов может косвенно

свидетельствовать о соотношении прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ткани опухоли. В исследовании С.Н.Буяновой, Л.И. Титченко [16] также была выявлена четкая положительная корреляционная зависимость между типом кровоснабжения миоматозного узла и соотношением эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в ткани опухоли. Так, проведенный анализ показал, что в миоматозных узлах с признаками их гиперваскуляризации соотношение рецепторов прогестерона и рецепторов эстрогенов было в 2,8 раз выше, чем в гиповаскуляризованных узлах [6,16].

Отмечено, что показатели внутриопухолевого кровотока напрямую зависят от гистологического строения опухоли матки, т.е. по характеру васкуляризации миоматозного узла можно косвенно судить о пролиферации и прогнозировать интенсивность роста опухоли [16]. Так, при простой миоме матки ИР внутриопухолевого кровотока в среднем составил 0.61 ± 0.05 , при пролиферирующей миоме – 0.45 ± 0.04 . Пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) выше в пролиферирующей миоме. Эти закономерности полностью согласуются с результатами ранее проведенных гистологических исследований, свидетельствующих о значительно более выраженной сосудистой сети в случаях пролиферирующей миомы матки [16].

По данным И.Н. Капустиной и соавторы [30], при простой миоме матки и при сочетании ее с аденомиозом регистрируется преимущественно периферический внутриопухолевый кровоток в миоматозном узле со средним уровнем показателей резистентности сосудов (0.57 ± 0.05). В пролиферирующих миоматозных узлах (в отличие от других морфологических форм) отмечается увеличение сосудистого объема, капиллярной сети, которая выявляется при доплерографии мозаичной формой картирования, высокой плотностью цветовых сигналов. Внутриопухолевые сосуды характеризуются низкорезистентным высокоскоростным кровотоком [53].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют в определенной степени на основании доплерометрии маточного и внутриопухолевого кровотока прогнозировать гистотип и морфологическое строение миоматозных узлов и выявлять клинико-патогенетические варианты их быстрого роста для определения дальнейшей тактики ведения больных.

ЦДК и импульсная доплерометрия имеют большое клиническое значение при миоме матки, так как позволяют оценивать особенности маточного и внутриопухолевого кровотока в качестве дополнительного показателя в диагностике морфофункционального состояния органа и опухоли, а также прогнозировать особенности течения опухолевого процесса и вероятность возникновения его рецидива после операции, оценивать степень реабилитации функции органа после миомэктомии [41,73,169].

Комплексный анализ данных эхографии позволяет объективно оценить состояние миоматозных узлов и составить прогноз клинического течения заболевания [16,153,171].

Однако исследуемые при эхографии показатели требуют дополнений, что приведет к своевременному обоснованию необходимости оперативного лечения, повышению качества обследования гинекологических больных, уменьшению количества осложнений и благоприятному репродуктивному прогнозу у женщин, планирующих беременность.

В нашем исследовании мы сформулировали параметры, которые необходимо дополнительно оценивать при проведении ультразвукового исследования с доплерометрией для выбора адекватной дальнейшей тактики лечения, принимая во внимание не только локализацию миоматозных узлов, но и их отдаленность от базального слоя эндометрия, количество, величину, объем, а также характер кровотока.

1.3. Миома матки и репродуктивная функция женщины

Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль половой системы женщины. Бесплодие, как первичное, так и вторичное – нередкое явление при данном заболевании [2,5,45,107]. Проблема приобретает все большую актуальность в связи с омоложением контингента больных с миомой матки, с одной стороны, и поздним планированием беременности (после 40 лет) – с другой, когда значительно повышается риск возникновения миомы, эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза как основных причин неудач в реализации репродуктивной функции [111,119].

Изучению состояния репродуктивного здоровья больных с миомой матки посвящено много работ [10,28,44]. Роль миомы матки в развитии бесплодия и невынашивания беременности до сих пор не определена, так как известны многочисленные случаи беременности с благополучным исходом при множественной миоме матки, даже больших размеров. Однако первичное бесплодие у больных с миомой матки отмечается в 18-24 % случаев, вторичное – в 25-56 %; 15-22 % женщин с миомой матки страдают привычным невынашиванием, т.е. в 2-3 раза чаще, чем женщины без миомы [63,102]. Сочетание миомы матки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, наружным генитальным эндометриозом, синдромом поликистозных яичников отмечено у 40-60 % больных [102]. Безусловно, бесплодие, ассоциированное только с трубным или мужским факторами, также встречаются достаточно часто. Высокая частота бесплодия, например, в Иркутской области (18—20 %) резко ограничивает воспроизводство населения. В структуре бесплодия преобладает трубно-перитонеальный фактор (97,3 %), мужское бесплодие составляет — 20 %, что требует проведения с лечебной целью только вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) [71].

Лещенко О.Я. с соавторами разделили факторы риска бесплодия для городских женщин и сельских. Значимыми факторами риска бесплодия для городских женщин фертильного возраста являются: последняя беременность внематочная, наличие эндометриоза, внематочная беременность в анамнезе, воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения менструального цикла и осложнения последнего аборта; для сельских женщин: нарушения менструального цикла, последняя внематочная беременность, осложнения последнего аборта, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе [12,44].

Основными факторами нарушения репродуктивной функции при миоме матки считают гормональные изменения, возникающие в организме женщины вследствие изменений в различных отделах единой функциональной системы гипоталамус - гипофиз – яичники – матка. У 56-60% больных с миомой матки выявляются ановуляторные с различной степенью эстрогенной насыщенности и двухфазные с недостаточностью лютеиновой фазы менструальные циклы [21,59,173].

Определенную роль в развитии бесплодия при миоме матки играют механические факторы [8,36,63]. Миома матки может быть причиной бесплодия, когда узел располагается в области трубного угла, сдавливает интерстициальную часть трубы и нарушает ее проходимость. Просвет трубы, ее длина и расположение могут изменяться при опухолевых процессах в матке в зависимости от локализации и размеров миоматозных узлов. Наличие подслизистой или межмышечной миомы служит постоянным раздражающим фактором и нередко ведет к нарушению сократительной активности миометрия [12]. При миоме матки нередко увеличивается ее полость, отмечаются неровности рельефа эндометрия, что затрудняет проходимость сперматозоидов и яйцеклетки. Кроме того, нарушения рецепторного аппарата, возникающие у больных с миомой матки, могут препятствовать адекватной подготовке эндометрия к

реализации генеративной функции [163]. Однако маточный фактор, по-видимому, редко является единственной и непосредственной причиной бесплодия у таких больных. Имеются многочисленные данные, характеризующие анатомо-функциональное состояние маточных труб у больных с миомой матки. Отмечено, что нарушения репродуктивной функции часто могут быть обусловлены анатомической непроходимостью или функциональной неполноценностью маточных труб [123,152].

Таким образом, на снижение репродуктивной функции у больных с миомой матки (частоту бесплодия и невынашивания) могут влиять самые разнообразные факторы. При этом в большинстве случаев наблюдается их сочетание.

Известно, что во время фазы имплантации перистальтика матки резко уменьшается, как полагают некоторые исследователи, для того, чтобы облегчить имплантацию эмбриона [12,25,40]. О. Yoshino et al. (2010), используя магнитно-резонансную томографию в режиме видео, обнаружили, что менее чем у половины больных с интрамуральной миомой матки регистрировались аномальные перистальтические сокращения матки в середине лютеиновой фазы. У десяти из 29 пациенток (34%) с низким уровнем маточной перистальтики наступила беременность, в то время как не у одной из 22 пациенток с высоким уровнем маточной перистальтики беременность не наступила ($p < 0,005$). Таким образом, высокая частота аномальной перистальтики матки в середине лютеиновой фазы может быть одной из причин бесплодия, связанной с миомой матки интрамурального типа [170]. Позднее эти же авторы сообщили о том, что после миомэктомии у пациенток с интрамуральной миомой матки и высоким уровнем перистальтики матки в лютеиновую фазу беременность наступила у 6 из 15 пациенток, то есть в 40% случаев [129,191].

При наступлении беременности у пациенток с миомой матки течение ее часто сопровождается самыми разнообразными осложнениями [16,121]. Так, по данным С.Н.Буяновой, Л.И. Титченко [16], осложненное течение

беременности при сочетании ее с миомой матки наблюдалось в 81.2 % случаев. Наиболее часто возникает угроза преждевременного прерывания беременности, которая достигает 77 %. В развитии осложнений беременности у больных с миомой матки немаловажную роль играют повышение сократительной активности и возбудимости миометрия, быстрый рост узлов и нарушение кровообращения в них, а также недостаточное развитие децидуальной ткани и хориона, деформация полости, наличие больших размеров миомы. В ряде случаев беременность у женщин с миомой матки протекает с развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН), хронической внутриутробной гипоксии и синдрома задержки развития плода, что является причиной нарушения адаптации новорожденного и дальнейшего развития ребенка. На данном этапе исследований никто не может предположить, с какой интенсивностью будет расти миома в течение беременности и насколько ее негативное влияние отразится на плоде. В целом ФПН у пациенток с миомой матки, по данным С.Н.Буяновой, Л.И. Титченко [16], развивается в 39,6 % случаев. Тем не менее, исследования И.П. Титченко показали, что основными факторами риска развития ФПН у беременных с миомой матки являются пролиферирующая миома матки, большие размеры и низкая локализация узла, множественная миома, прикрепление плаценты в области миоматозного узла. Чем больше миома матки, тем больше (при прочих равных условиях) выражены признаки патологической трансформации матки, тем отчетливее выявляются патогенетические предпосылки для осложненного течения беременности и родов. Грозным осложнением беременности у пациенток с миомой матки является некроз миоматозного узла, который может развиваться в любом сроке гестации [16,121].

По мнению большинства ученых, осложнения в родах у больных с миомой матки развиваются часто: в 40-80 % случаев [36,85,99]. Наиболее часто встречаются такие осложнения, как несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, кровотечения в

последовом и раннем послеродовом периодах [121,186]. Отмечено, что при небольших размерах миомы тела матки первый и второй периоды родов протекают без выраженных отклонений, но у этой группы пациенток (особенно при стимуляции родов с использованием окситоцина) возможна гипердинамическая реакция миометрия, что может быть опасно для плода, а также дегенеративные и некротические изменения в узлах. Последовый и послеродовый периоды часто осложняются нарушением сократительной способности матки, особенно при множественной миоме, что обуславливает нарушение процессов отделения и выделения последа и может явиться причиной значительной кровопотери. Неоспорим тот факт, что миома матки повышает риск послеродовых кровотечений, который возрастает до 11-17 % при локализации плаценты в области узла [88,112,193].

На течение беременности и ее исход, по данным исследований А.С. Татарова [93], влияет тип миомы (простая или пролиферирующая). При проведении анализа течения беременности и родов им было обследовано 242 пациентки репродуктивного возраста. Проведенный анализ показал, что к наиболее неблагоприятному типу миомы, обуславливающему осложненное течение беременности, относится пролиферирующая форма миомы матки. В большинстве случаев беременность с пролиферирующей формой миомы протекает с осложнениями: наблюдается угроза ее прерывания на разных этапах развития у 71,4%, гестоз у 35%, фетоплацентарная недостаточность у 47,5%; синдром задержки развития плода у 20%. Выявлена статически достоверная разница по частоте развития осложнений при пролиферирующей форме в сравнении с простой формой и у беременных без миомы. Беременные с пролиферирующей формой миомы матки составляют группу высокого риска по невынашиванию, по развитию гестоза, ФПН, синдрома задержки развития плода (СЗРП) [93].

Зарубежные авторы Samejima T, Koga K, Nakaе H, (2015), исследовали восстановление фертильности после миомэктомии. Целью исследования было определение характеристики миоматозных узлов для выявления

пациентов, которым показана миомэктомия. В исследовании принимали участие пациентки с миомой матки, планирующие беременность ($n=101$). После миомэктомии, частота наступления беременности была выше у женщин, которые не имели дополнительных факторов бесплодия. Большинство беременностей (91,5%) после миомэктомии наступило в течение двух лет после операции. Частота наступления беременности была выше у пациентов в возрасте до 36 лет, при отсутствии мужского фактора бесплодия, без эндометриоза, по сравнению с пациентами 36 лет или старше ($p < 0,05$), с мужским фактором бесплодия ($p < 0,05$), и тяжелым эндометриозом ($p < 0,05$). При проведении исследования авторы указывают на трудности в диагностике миомы матки, отсутствии четких ультразвуковых параметров, указывающих на необходимость миомэктомии с целью повышения фертильности [148].

Samejima T, Koga K, Nakaе H указывают на необходимость дальнейших исследований для разработки новых диагностических методов с целью выявления пациенток, нуждающихся в миомэктомии для последующего планирования беременности [148].

Таким образом, миома матки может быть причиной бесплодия, прерывания беременности, развития ФПН, увеличения частоты осложнений в родах и послеродовом периоде. Все это диктует необходимость своевременно ставить вопрос об оперативном лечении больных с миомой матки до наступления беременности. В нашем исследовании, исключив на этапе анкетирования и сбора анамнеза все другие возможные факторы бесплодия (трубный, эндокринный, мужской) у пациенток репродуктивного возраста, мы определили значимую роль миомы в развитии бесплодия и необходимость своевременного оперативного лечения для улучшения репродуктивного прогноза.

1.4 Тактика и эффективность лечения миомы матки у женщин фертильного возраста

Тактика лечения миомы матки в настоящее время определяется размерами узлов, локализацией, возрастом пациентки, симптомами, репродуктивными планами, предпочтению ею того или иного вида лечения [91].

Тихомиров А.Л. [94] предлагает следующий алгоритм ведения больных с миомой матки. При клинически незначимых миомах матки, обнаруживаемых, как правило, лишь при ультразвуковом исследовании целесообразным является использование монофазных низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме (например, марвелон). При малых множественных миомах матки до 2-2,5 см в диаметре – агонисты ГнРГ (гонадотропин релизинг гормонов) с последующим использованием КОК в пролонгированном режиме (например, марвелон). При миомах матки средних размеров с доминирующими узлами от 4 до 6см – консервативная миомэктомия с адьювантами в виде агонистов ГнРГ в послеоперационном периоде или селективная эмболизация миомы матки. При крупных подслизистых узлах миомы матки, бесперспективных для попыток гистерорезектоскопии наиболее целесообразным методом органосохраняющего излечения является проведение эмболизации миомы матки с последующей экспульсией подслизистых узлов. При «сложных» и гигантских миомах матки, являющихся следствием упущенного времени для проведения органосохраняющего лечения – гистерэктомия, поддержанная приемом ткане-селективного регулятора эстрогенной активности – ливиалом – с раннего послеоперационного периода с целью возможного восстановления функции яичников, снижение кровотока в которых отмечается до 75% наблюдений при проведении гистерэктомий без придатков [94].

Симптоматическое лечение миомы матки (кроме субмукозного расположения миоматозных узлов) основывается на лечении аномальных маточных кровотечений с помощью следующих препаратов: прогестагенов, внутриматочной спирали, транексамовой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов, или аналогов ГнРГ. В настоящее время одобрены для лечения миомы - селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Интерстициальные, или интрамуральные миомы безусловно отрицательно влияют на фертильность, но их удаление не может гарантировать восстановление репродуктивной функции. Миомэктомия поэтому выполняется только при симптоматической миоме матки; в зависимости от размера и количества узловых образований. Врачи должны объяснять женщинам потенциальные последствия миомы и миомэктомии, влияние на беременность [79,198].

Литературные сведения последних лет указывают, что в большинстве случаев применяется оперативное лечение симптоматической миомы матки. Однако при наличии противопоказаний к операции, на первый план выходит консервативное лечение миомы матки [94,120,144].

Введение улипристал ацетата (УПА), нового селективного модулятора рецептора прогестерона (SPRM), теперь используется для предоперационного лечения миомы матки. УПА вызывает аменорею в течение относительно короткого срока - в среднем - 7 дней, и может, таким образом, уменьшить анемию, индуцированную миомой. Кроме того, после применения УПА, отмечается значительное уменьшение объема миомы, сохраняющейся даже после прекращения лечения [79,116].

УПА является новым, эффективным и хорошо переносимым вариантом для предоперационного лечения умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста. По клиническим данным, УПА показывает следующие преимущества: она эффективна в снижении миомы ассоциированной кровотечением, значительно повышает уровень гемоглобина и гематокрита у пациенток с анемией, значительно уменьшает

размеры миомы. Кроме того, УПА сохраняет уровни эстрадиола в середине фолликулярной фазы, тем самым снижая клинику приливов и не оказывает никакого влияния на костную ткань. 5 мг / день улипристал ацетата в течение 3 месяцев позволяет планировать стратегию лечения миомы с учетом индивидуальных потребностей пациента [116].

Для восстановления репродуктивной функции большинству больных с миомой матки, не имеющих в анамнезе других форм бесплодия (при исключении мужского, эндокринного и трубного факторов), целесообразно выполнять хирургическую миомэктомию лапароскопическим или лапаротомным методом [120,144]. В настоящее время этот способ, а именно: удаление миоматозного узла - миомэктомия (МЭ) рассматривается многими врачами как основной и наиболее эффективный у женщин репродуктивного возраста [122,167,178,200]. Выбор способа оперативного вмешательства происходит индивидуально и по показаниям [127,169]. Субмукозные и “рождающиеся” субмукозные узлы удаляются влагалищным доступом. Лапароскопическая миомэктомия является более щадящей операцией. Является операцией выбора у женщин, планирующих беременность [1,57,109,160]. Однако она противопоказана при:

- подозрении на злокачественную опухоль,
- величине узла более 10 см после проведенной гормональной терапии,
- множественных интерстициальных узлах, удаление которых не позволит сохранить репродуктивную функцию,
- общих противопоказаниях к проведению лапароскопии [38,95].

Сегодня практически подавляющее большинство оперирующих гинекологов признают, что более благоприятный прогноз в отношении наступления беременности после лапароскопических вмешательств [19,55,71,128]. В то время как S. Palomba [107] и M. Malzoni [139,156] утверждают, что при лапароскопическом доступе частота рецидивов выше, чем при лапаротомном. При этом лапароскопические операции более

длительные, а операционная кровопотеря сравнима с таковой при лапаротомии [150,166]. Но самое главное, риск разрыва матки при последующей беременности выше после эндоскопических операций [100]. До сих пор предпринимаются попытки к оптимизации консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста [139].

М. Metwally et al. (2013) провели обзор кохрановской базы данных с целью определения эффективности миомэктомии на улучшение фертильности и сравнения эффективности различных хирургических подходов в восстановлении фертильности у пациенток с миомой матки. Авторы сделали вывод, что в настоящее время не существует убедительных доказательств, основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований, чтобы оценить роль миомэктомии в повышении фертильности. Что касается хирургического подхода к миомэктомии, современные данные, основанные на результатах двух рандомизированных контролируемых исследований, показывают, что нет никакой существенной разницы между лапароскопической и лапаротомной миомэктомией относительно эффективности в плане наступления в последующем беременности. В то же время, это положение необходимо рассматривать с определенной долей осторожности из-за небольшого числа проведенных исследований [32,168].

Большое число специалистов представили данные, о том, что лапароскопическая миомэктомия является эффективной операцией для женщин, которые хотят забеременеть с последующими хорошими репродуктивными результатами, относительно исходов беременности и частоты выкидышей [24,65,68,159,165]. Если в ходе лапароскопической миомэктомии осуществляется адекватное ушивание дефектов миометрия, нет противопоказаний для родов через естественные родовые, независимо от возраста пациента, количества, размеров и локализации удаленных миоматозных узлов [95,103,180].

S. Fagherazzi et al. (2014) сообщили о 111 случаях успешно завершившихся беременностей после выполненной лапароскопической миомэктомии (в семи случаях произошли преждевременные роды – 6,3%). При этом кесарево сечение было произведено в 69 случаях (63,4%), а вагинальные роды произошли в 42 случаях (36,6%). Интервал времени между проведенной операцией и родами в среднем составил $19,2 \pm 13,3$ месяцев [180].

Лапароскопическая миомэктомия может иметь дополнительные преимущества для пациенток с миомой матки и наличием каких-либо других факторов бесплодия [9,56,118]. В исследовании J.V. Dubuisson (2000) в течение ближайших двух лет после оперативного вмешательства у таких больных частота спонтанного наступления беременности составила 43,9%. Этот показатель равнялся 69,9% (ДИ 50,3 – 89,5%) для пациенток без сопутствующих факторов бесплодия и 31,5% (ДИ 18,4 – 44,6%) для пациенток с сопутствующими факторами ($p < 0,001$) [182].

Современные возможности проведения лапароскопической миомэктомии позволяет выполнять относительно надежное ушивание раны на матке [9,11,22,56]. Поэтому, некоторые специалисты считают, что при полноценном ушивании матки в процессе выполнения лапароскопической миомэктомии, в последующем возможно безопасное в плане разрыва матки проведение вагинальных родов при условии их ведения по общепринятым принципам, разработанных для пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения [47,58,149,207]. Некоторые авторы риск разрыва матки после лапароскопической миомэктомии оценивают в пределах от 0 до 1% [86,87,109,131,164].

В настоящее время хирургическая лапароскопическая техника является стандартизированной и риск интраоперационных осложнений не превышает 1 – 3%, когда операция выполняется хорошо обученным врачом [162,206]. Показатель рождаемости после лапароскопической миомэктомии растет до

61 – 70% для пациенток, у которых миома матки является единственной причиной бесплодия [70,75,101,130]. По мнению К.М. Chang (2012) метод лапароскопической миомэктомии является безопасным для пациенток, планирующих рождение ребенка и доказал свою состоятельность в случаях сочетания миомы матки и бесплодия [140].

Сохраняется и другая точка зрения, согласно которой метод лапароскопической миомэктомии остается спорным в отношении его целесообразности и качества послеоперационного рубца на матке [17,22]. К негативным сторонам лапароскопической техники миомэктомии А.Л. Тихомиров (2013) относит повышенную частоту рецидивов по сравнению с лапаротомической техникой: «Это объясняется тем, что при лапароскопической технике не удается удалить все миоматозные узлы, так как пальпация матки невозможна, а самая качественная ультразвуковая диагностика не позволяет выявить все узлы в матке, так что удаляются лишь те узлы, которые удалось обнаружить. Именно это и приводит к более частым рецидивам после лапароскопической миомэктомии» [95,103].

На современном этапе, все же, операцией выбора для женщин репродуктивного возраста является миомэктомия, но существует ряд дискуссионных вопросов, связанных с ее применением [9,66,155,170,172].

Одним из них, является вопрос о рецидивировании миомы после проведения реконструктивно-пластических операций. Данные литературы очень разнообразны. Так, процент рецидивов после миомэктомии варьируется от 1,1 до 90%, что вызывает необходимость повторного хирургического лечения у 1,3-27% больных, а вероятность рецидива связана с тщательностью удаления всех имеющихся миоматозных узлов [170,172].

Одним из наиболее дискуссионных, в отношении миомэктомии, является вопрос о выборе доступа, который зависит не только от объективных факторов, таких как: размеры опухоли, локализация, множественность патологических изменений, но и от опыта оперирующего

хирурга и высококвалифицированной бригады [3,57,63,155,170]. Эндоскопический доступ пользуется всеобщим признанием, тогда как роль чревосечения пересматривается, а область его применения постепенно сужается. К выполнению чревосечения прибегают в тех ситуациях, когда лапароскопия не может обеспечить безопасного адекватного лечения. Кроме того, лапароскопия является методом выбора хирургического лечения больных миомой матки репродуктивного возраста, в связи с тем, что этот метод обеспечивает эффективность лечения, благоприятное течение послеоперационного периода с минимальным риском развития осложнений [1,9,11,57,63,66]. Современный уровень развития эндоскопии дает возможность для выполнения миомэктомии лапароскопическим доступом. Основными преимуществами данного метода являются: отсутствие выраженной хирургической травмы передней брюшной стенки, возможность визуализации патологически измененных тканей в условиях оптического увеличения, достижимость адекватного гемостаза, удаление сгустков крови в процессе санации брюшной полости, меньшая выраженность болевого синдрома, сокращение времени госпитализации, быстрая послеоперационная реабилитация больных с восстановлением репродуктивной функции, а также физической и социальной активности, крайне низкая частота инфекционных осложнений и послеоперационных парезов кишечника, а также хороший косметический и экономический эффект. Недостатками же лапароскопического доступа являются трудности пальпаторного поиска межмышечных узлов и их энуклеации [9,11,57,63]. Проведено множество исследований, демонстрирующих отсутствие необходимости перехода на лапаротомию, при выполнении миомэктомии лапароскопическим доступом, и только у 1,2% пациенток в течение 3х лет были проведены повторные миомэктомии, связанные с рецидивом миомы [113,124,128]. Кроме того, следует отметить, что в литературе имеются данные, о частоте рецидивов миомы после операций, выполненных лапароскопическим доступом, которая составила 11,1% против 12,3%,

выполненных путем чревосечения, то есть практически не отличается [139]. Больным с единичными миоматозными узлами субсерозной и интерстициально-субсерозной локализации даже при значительных размерах целесообразно проводить операции лапароскопическим доступом. Во всех случаях рану на матке необходимо ушивать послойно, как при лапаротомической миомэктомии [38,170]. Следует использовать экстракорпоральную технику завязывания узлов, которая обеспечит достаточную степень натяжения нитей и полноценное сопоставление краев раны [9,11,57,124].

В настоящее время используются новые методы лечения матки, среди которых все чаще используется эмболизация маточных артерий (ЭМА) [117,125,203]. Метод оказался высокоэффективным, так как приводит к резкому уменьшению размеров узла. Применяется у пациенток из группы высокого анестезиологического и хирургического риска, при множественной симптомной миоме, при массивных маточных кровотечениях, сильном болевом синдроме в сочетании или без симптомов сдавления окружающих органов. Противопоказана эмболизация маточных артерий при субсерозной и субмукозной миоме на ножке, при больших миомах (размер миоматозной матки до 25 недель беременности), некоррегируемой коагулопатии, хронической почечной недостаточности, беременности, заболеваниях соединительной ткани, индивидуальных особенностях (непереносимость контрастного вещества, извитость подвздошных сосудов и т.д.). Однако эмболизация маточных артерий может вызвать выключение функции яичников. Учитывая риск возникновения данного осложнения, следует тщательно производить подбор пациенток и по возможности избегать проведение ЭМА женщинам репродуктивного возраста [102,108]. Как правило, рецидивов не возникает, но при реваскуляризации миоматозного узла – рецидивы все - таки возможны [148].

Метод окклюзии маточных артерий у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки (используется как самостоятельный метод, так и в комбинации с миомэктомией), в определенной мере, является альтернативой методу эмболизации маточных артерий. Вместе с тем, мы не нашли исследований, посвященных изучению влияния данного метода лечения на овариальный резерв [140].

Существуют и другие методы лечения, среди которых используют криолизис, лазерную вапоризацию, высокочастотный ультразвук. Метод трансабдоминальной МРТ-контролируемой криотерапии заключается во введении под контролем МРТ криопроб в миоматозный узел, разрушающих его изнутри [76]. Лазерная вапоризация – аналогичный метод, использующий лазерное излучение. Коагулирование миоматозных узлов с помощью высокочастотного ультразвука проводится через переднюю брюшную стенку также под контролем МРТ, обязательное условие – миоматозный узел должен находиться на передней брюшной стенке [103].

R. Arthur et al. (2014) сравнили долгосрочные последствия различных методов лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста путем оценки овариального резерва у пациенток, подвергшихся эмболизации маточных артерий и лапароскопической миомэктомии, используя чувствительные методы, включая подсчет антральных фолликулов и сывороточного анти-мюллера гормона. Авторами установлено, что значения уровня сывороточного анти-мюллера гормона через 12 месяцев были значительно ниже у женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий, чем у женщин, перенесших лапароскопическую миомэктомию – соответственно 0,78 нг / мл (диапазон от 0,67 до 1,28 нг / мл) и 2,17 нг / мл (диапазон от 1,17 до 2,38 нг / мл; $p = 0,01$). Среднее количество антральных фолликулов в яичниках был также значительно ниже у пациенток после эмболизации маточных артерий, чем у пациенток, перенесших лапароскопическую миомэктомию – соответственно 3,5

(диапазон от 2 до 7) и 7 (диапазон от 6 до 11; $p = 0,03$). Средние уровни ФСГ, эстрадиола и объема яичников существенно не отличались при сравнении между двумя группами [154]. Таким образом, у пациенток репродуктивного возраста, перенесших с целью лечения миомы матки эмболизацию маточных артерий, может отмечаться снижение овариального резерва в долгосрочной перспективе (> 12 месяцев), что может оказать негативное влияние на будущий ответ при лечении бесплодия и / или фертильность [154].

По данным ряда авторов наступление беременности после миомэктомии следует ожидать у каждой 2-3 женщины [15,25,102,133]. Если миома была единственной причиной бесплодия, то шанс забеременеть получают 48-55% оперированных, а если не единственной, то 20-33% [83,142,145]. Чаще беременность наступает на первом году после операции [177]. Проведенное оперативное вмешательство отражается на течении беременности и родах: до 43% беременностей, к сожалению, заканчиваются спонтанными выкидышами, а родоразрешение с помощью кесарева сечения выполняется у 84, 7% женщин [102,137,162,206].

По данным последних мета-анализов, которые легли в основу современных методов лечения миомы матки у пациенток, заинтересованных в беременности, методом выбора является все же миомэктомия [122,167,178,187,200].

По клиническим протоколам Канадского общества акушеров-гинекологов, при медикаментозном лечении миомы не один фармакологический препарат не может, на сегодняшний день, вылечить это заболевание. В результате медикаментозной терапии, по существу, можно управлять лишь клиническими симптомами, а именно, добиться уменьшения объемов миомы и снизить менструальную кровопотерю. Наиболее часто для этой цели используются аналоги ГнРГ. Более новые методы лечения включают применение ингибиторов ароматазы, мифепристона, селективных

модуляторов рецепторов эстрогена и модуляторов рецептора прогестерона. На фоне лечения такими препаратами, наблюдается регресс миомы и уменьшение клинических симптомов. Поскольку медикаментозное лечение миомы связано с подавлением овуляции, снижение выработки эстрогена, или нарушением действия эстрогенов или прогестерона на уровне рецепторов, это оказывает существенное влияние на имплантацию [122].

А, следовательно, не играет никакой роли для лечения миомы матки у пациенток с бесплодием, планирующих беременность.

Исследования, посвященные миомэктомии у пациенток с бесплодием, немногочисленны. Результаты одного из таких исследований говорят о большом количестве спонтанно наступивших беременностей после хирургического лечения у женщин с субмукозной миомой матки. Но репродуктивный прогноз после миомэктомии у пациенток с интрамуральными и субсерозными узлами, до сих пор не изучен. Хирургическое лечение миомы может быть связано и с клиническими проявлениями (тазовые и внутриматочные спайки). Однако, влияние миомэктомии на исходы беременности, неоднозначное. Крайне важно, чтобы хирургическое лечение миомы матки у пациенток с бесплодием, проводилось только при наличии доказательств, подтверждающих улучшение исходов беременности после миомэктомии. Бывают случаи, когда хирургическое удаление миомы матки у пациенток с бесплодием, проводится не для улучшения репродуктивной функции, а с целью облегчения симптомов давления миомы на близлежащие органы или устранения нарушений менструального цикла [122,132,174,187,189].

Миомэктомия, выполненная лапароскопическим и лапаротомным доступами, является эффективным хирургическим лечением миомы у пациенток, желающих сохранить свою плодовитость, у которых имеются клинические признаки давления крупных миоматозных узлов. Такой вид операции подходит для женщин с симптоматической меноррагией, желающих сохранить свою фертильность. С помощью широкого применения

гистероскопических методов миомэктомии, использование лапаротомических и лапароскопических доступов при миомэктомии для улучшения плодовитости, значительно сократилось количество пациентов с бесплодием на фоне миомы матки. При сравнении репродуктивных результатов миомэктомии при лапаротомии и лапароскопии у пациенток с миомой матки и бесплодием, были получены следующие результаты [122, 123,151,164].

Было исследовано 267 пациенток. Результаты наступления беременности в обеих группах (при лапаротомии и лапароскопии) были схожи (53,6% против 55,9%). Клинические проявления в виде лихорадки после миомэктомии в группе у пациенток с лапароскопией - 26,2% против 12,1%. Во втором исследовании, через 12 месяцев после операции, кумулятивные показатели беременности были примерно одинаковы при лапароскопии и лапаротомии в группах (52,9% против 38,2%). Количество самопроизвольных выкидыш, неразвивающихся беременностей и преждевременных родов также не различалось между группами [122].

Такие новые методы лечения миомы, как применение сфокусированного ультразвука при МРТ и эмболизация маточных артерий, при бесплодии, ассоциированном с миомой матки, требуют дальнейшего изучения. Так как, многие из этих методов не использовались в больших масштабах, а также нет данных о их влиянии на репродуктивную функцию у пациенток, планирующих беременность. Метод эмболизации хорошо изучен в качестве альтернативы миомэктомии и гистерэктомии, в основном у женщин, которые больше не желают детей, и она постепенно стала одной из наиболее широко используемых из не инвазивных консервативных методов лечения миомы матки после миомэктомии. Текущие противопоказания к ОАЭ являются беременность, бесплодие (или желание будущей беременности), клинические данные злокачественных новообразований [76,203].

Анализируя результаты рандомизированных исследований о влиянии миомы матки на фертильность, понятно, что, по всей видимости, миома с субсерозным расположением узлов не оказывает негативного влияния на

репродуктивный прогноз после миомэктомии. А влияние интрамурально расположенных узлов на фертильность остается не ясным до сих пор. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований для принятия решения о подходе к лечению миомы матки у пациенток с бесплодием, планирующих беременность [122].

По клиническим протоколам научного общества акушеров-гинекологов Франции, симптоматическое лечение миомы матки основано на устранение аномального маточного кровотечения любым из следующих препаратов: прогестагены, левоноргестрел-внутриматочные устройства, транексамовая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, или аналоги ГнРг. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона в настоящее время оцениваются и недавно были одобрены для лечения миомы. При субмукозных миоматозных узлах, когда планируется беременность, желательна, гистероскопическая резекция, рекомендованная при размере узлов менее 4 см в длину. Интрамуральные миомы оказывают негативное влияние на способность к деторождению, поэтому таким пациенткам рекомендована миомэктомия с помощью лапаротомии или лапароскопии в зависимости от размера и количества миоматозных узлов. Врачи должны объяснять женщинам потенциальные последствия миомы и миомэктомии для будущей беременности. Эмболизация маточных артерий является эффективным методом лечения симптоматической миомы матки у женщин, которые не планируют беременность [167].

По мнению международных европейских экспертов (Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Derupere et al.) выбор метода лечения миомы матки зависит от размера миомы, основных симптомов и их тяжести, от желания женщины забеременеть, а также эффективности и необходимости проведения повторных вмешательств [178].

Необходимо проведение дальнейших исследований для возможности принятия своевременного адекватного решения о выборе метода лечения

миомы матки у пациенток с бесплодием, планирующих беременность. Необходимость нашего исследования обусловлена отсутствием, на сегодняшний день, достаточной информации по характеристике миоматозных узлов при ультразвуковом исследовании, которая позволит эффективно прогнозировать вероятность наступления беременности после миомэктомии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. 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 ГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. 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 клинико-anamnestических 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.

Бесплодие, ассоциированное с миомой матки, подтверждается критериями исключения, изложенными ниже.

1. Трубный фактор был исключен на догоспитальном этапе при проведении сальпингографии и /или диагностической лапароскопии.
2. Мужской фактор бесплодия был исключен при комплексном исследовании мужчин на догоспитальном этапе (спермограмма, ультразвуковое исследование). У всех половых партнеров была нормальная спермограмма.
3. Хронический эндометрит и внутренний эндометриоз был исключен у всех пациенток, так как перед госпитализацией им проводилась гистероскопия с биопсией эндометрия, некоторым пациенткам была проведена диагностическая лапароскопия.
4. Исключались пациентки с эндокринной формой бесплодия. Анализы половых гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, антимюллеров гормон) находились в пределах нормы. Кроме того, всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование (мониторинг фолликулов), как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, в середину менструального цикла и во вторую фазу для определения косвенных признаков состоявшейся овуляции с исследованием прогестерона.
В исследование не были включены пациентки с гормональными нарушениями различных уровней яичникового и гипоталамо-гипофизарного генеза, проявляющиеся ановуляцией, гиперандрогенией, гиперпролактинемией.
5. Субмукозное расположение миоматозных узлов было исключено после проведения ультразвукового исследования и гистероскопии.

6. Сочетанная гинекологическая патология, требующая оперативного вмешательства (проведение ультразвукового исследования)
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 (группа болезней или состояний, влияющих в различной степени на показатели материнской и перинатальной смертности, частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальную заболеваемость, на течение и исходы беременности, состояние плода и новорожденного).

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.

Выбор операционного доступа и характер оперативного вмешательства зависел от многих факторов, и в каждом конкретном случае решение принималось в индивидуальном порядке, с учетом варианта роста и размеров миоматозных узлов, выраженности интерстициальной инвазии.

Лапаротомия при удалении миоматозных узлов и лапароскопическая миомэктомия проводилась с одинаковой частотой в обеих группах.

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводился комплекс реабилитационных мероприятий, целью которого являлись формирование полноценного рубца (рубцов), профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение рецидива опухоли, восстановление

метаболических и гормональных нарушений, восстановление репродуктивной и менструальной функции. 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 рилизинг гормонов и супрессивные препараты типа КОК, находились под наблюдением участкового гинеколога по поводу планирования беременности.

В течении года после оперативного вмешательства и отмены комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), мы оценивали реализацию репродуктивной функции естественным путем у исследуемых женщин.

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).

Отсутствие различий достоверного уровня групп сравнений по возрастным параметрам, данным акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям, характеристике менструального цикла, социально-гигиеническим параметрам позволяло считать группы сравнения валидными.

2.2. Методы и объем исследований

В процессе исследования, в первую очередь, использовались **клинико-анамнестические методы**: характеристика менструальной функции, репродуктивного анамнеза, перенесенные сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания.

На первом этапе изучались анамнестические и объективные данные с регистрацией всех сведений в разработанную нами анкету (индивидуальную карту) – приложение 3. Регистрировались сведения, имевших место ранее оперативных вмешательств, а также о результатах гистологического исследования. Особое внимание уделялось факторам, способствующим возникновению миомы матки, причинам бесплодия.

Выявлялись особенности менструальной функции: возраст менархе, характер, длительность, болезненность, объем менструальной кровопотери. За норму считали безболезненную, ежемесячную менструацию, не превышающую по длительности 7 дней, с общим объемом кровопотери за сутки не более 80 мл (не более 2-3 прокладок за день). При объеме кровопотери за сутки более или = 80 мл (частая смена прокладок, каждые 2 часа), со сгустками – менструацию считали обильной, что также подтверждалось возникающей анемией. Скудными называли менструации, в течение которых выделялось менее 50 мл крови [208]. Регистрировались особенности репродуктивной функции у пациенток: бесплодие, течение и исход каждой беременности, их осложнения.

Определяли время появления клинических симптомов миомы матки, исходя из анамнеза; со слов больной, а также на основании имевшихся у пациенток медицинской документации ранее проведенных исследований. Выясняли динамику прогрессирования заболевания (усиление болевого синдрома, появление перименструальных кровянистых выделений, увеличение длительности и обильности менструации) до поступления в

стационар, а также анализировали характер, особенности, длительность и эффективность ранее проводившегося лечения, если оно имело место.

Выявляли особенности телосложения, рассчитывая массо-ростовой коэффициент по формуле Брея (G. Brey) следующим образом:

индекс массы тела = вес (кг): рост (м) в квадрате.

Интерпретация показателей ИМТ осуществлялась по критериям ВОЗ (2006г): - показатели ИМТ менее 18,5 – недостаточная (дефицит) массы тела

- показатели ИМТ от 18,5 до 25 – норма

- показатели ИМТ более 25 – избыточная масса тела [27].

2.2.1 Инструментальные методы исследования

Учитывая информативность, доступность, неинвазивность и безвредность эхографического исследования мы применяли его в диагностике миомы матки у всех обследованных нами пациенток [44].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили до и после миомэктомии. Эхографические признаки заболевания обязательно сопоставляли с жалобами, анамнезом и клиническими данными. 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. Оценивали размеры, форму матки, состояние эндометрия, размеры и строение яичников, наличие дополнительных эхообразований в полости малого таза – приложение 1 [64].

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. Использовались трансабдоминальные конвексные (частота 3,5 МГц) и трансвагинальные датчики (частота 6,5 и 7 МГц), которые позволяют сочетать режим сканирования в «реальном времени» и функцию импульсно-

волнового доплера. Всем пациенткам комплексное эхографическое трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование проводилось в режиме «реального времени» на 5-7-й день цикла. При этом уточняли анатомические особенности и состояние внутренних половых органов, сравнивая полученные линейные размеры и объем матки и яичников с общепринятыми нормативными показателями [44,64,123].

Большое значение придавали изучению срединного маточного эха (измеряли его размеры, оценивали структуру, контуры, фиксировали наличие деформации полости матки) [64].

С помощью ультразвукового исследования также оценивалась структура шейки матки и цервикального канала.

При УЗИ яичников обращали внимание на наличие признаков их функциональной активности (состояние фолликулярного аппарата, наличие желтого тела), а также наличие в них патологических структур [44].

В комплексное УЗИ входило также применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) и доплеровского анализа всех исследуемых пациенток, с качественной и количественной оценкой кровотока. Качественный анализ проводился с использованием цветового окна, при этом определялись локализация и особенности кровотока в исследуемом участке, количество цветовых сигналов от сосудов и равномерность перфузии. С этой целью зону цветового окна помещали на область интереса, использовали максимальное увеличение изображения объекта в режиме «серой шкалы», а размеры окна при этом устанавливали тем меньше, чем более мелкий сосуд необходимо было визуализировать [29,64].

ЦДК и доплерометрию проводили в артериях по периферии и внутри миоматозных узлов. Изучали максимально возможное количество визуализируемых цветовых локусов, в которых определяли характер кровотока (артериальный или венозный), исчисляли ЛСК (линейную скорость кровотока), RI (индекс резистентности). Объем тела матки и

миоматозных узлов вычисляли по формуле: $0,523 \times (A \times B \times C)$, где А — продольный, В — переднезадний, С — поперечный размеры (функция Volumen в режиме двойного окна) [29,64].

Оценка интенсивности кровотока в обследуемых очагах осуществлялась на основании подсчета количества регистрируемых в «окне» цветовых сигналов исходящих от сосудов: минимальный кровоток (1-5 сосудов); умеренный кровоток (6-10 сосудов); выраженный кровоток (более 10 сосудов [64].

Последним этапом комплексного ультразвукового исследования являлась импульсная доплерометрия (ИД) параметров кровотока в сосудах. Переключатель измерения скорости кровотока изменяли в зависимости от размера исследуемого сосуда: при измерении в маточных артериях ставили на уровень 20-50 см/сек, а при измерении в мелких сосудах - 1-10 см/сек.

В работе использовались следующие показатели кривых скоростей кровотока: VA – средняя скорость артериального кровотока; VV – средняя скорость венозного кровотока; IR – индекс резистентности; пульсационный индекс (PI) и систоло - диастолическое отношение (S/D) [29,64].

2.2.2. Гистологическое исследование миоматозных узлов

Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции миомэктомии, проводили в патологоанатомическом отделении Краевого Перинатального центра (зав. отделением Тихомиров М.Ю., главный врач Павлов А.В.).

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.

В ходе гистологического исследования мы изучали операционный материал и парафиновые срезы. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином (обзорная окраса) и пикрофуксином по Ван Гизону (окраска на коллагеновые волокна), орсеином (для выявления эластических волокон). С помощью этого метода проводили гистологическое изучение материала для выявления характера патологических процессов в удаленных при оперативных вмешательствах тканях. Гипертрофия лейомиоцитов оценивалась по сопоставлению их размеров с размерами лимфоцитов, обнаруживаемых в препарате [51].

В каждом наблюдении, после макроскопического описания операционного материала, вырезали фрагменты ткани миоматозных узлов. Материал брали из центральных и периферических зон. Вырезанные из операционного материала кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине и, по общепринятой методике, после обезвоживания (проводки ткани), заливали в парафиновые блоки. Срезы ткани толщиной 4-5 мкм для дальнейшего морфологического исследования изготавливали на микротоме Leika (Germany) [51,93].

Гистологически были изучены удаленные миоматозные узлы от 118 прооперированных больных. При исследовании обнаруживались характерные для миомы матки изменения: гиперплазия и гипертрофия миоцитов, формирование периваскулярных зон роста.

Для установления гистологического типа лейомиомы нами использовалась классификация ВОЗ (1997 г). В нашем исследовании встречались простая, клеточная и митотически активная (пролиферирующая) формы лейомиомы матки [51,93].

Классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) миомы матки в зависимости от степени их дифференцировки

1. Лейомиома

- а). Обычная лейомиома (простая) – это зрелая гормонозависимая опухоль, представляющая собой узел плотной консистенции, четко отграниченный от здоровой ткани. Данное новообразование, состоящее только из гладкомышечных клеток миометрия, окружено гиалинизированной соединительнотканной прослойкой, напоминающей капсулу. Рост опухоли происходит по направлению к мягким тканям, при этом целостность эндотелия не нарушается.
- б). Клеточная лейомиома – это опухоль мягкой консистенции с четкими границами, как правило, располагающаяся внутри маточной стенки. Данное новообразование способно активно расти во время беременности. На гистологических срезах, исследуемых под микроскопом, обнаруживаются клетки с укрупненными, немного вытянутыми ядрами и низкой митотической активностью.
- в). Причудливая лейомиома – это новообразование, состоящее не только из мышечных клеток округлой формы. Также в него входят многоядерные гигантские клетки полигональной формы, из-за которой иногда данную опухоль путают с лейомиосаркомой. Однако подтверждением её доброкачественного характера является малое количество (или полное отсутствие митозов), а также отсутствие инфильтративного роста.
- г). Эпителиальная лейомиома, или лейомиобластома – это опухоль, которая в клинической практике встречается достаточно редко. Она состоит из гладкомышечной ткани и элементов сосудистых стенок.

д). Метастазирующая лейомиома – это также очень редкий вариант опухоли. В ходе гистологического исследования подтверждается доброкачественность данного новообразования, но, вместе с тем, она способна метастазировать в сосудистые щели, и расти в просвет сосуда. В том случае, когда клетки опухоли отрываются, они вместе с кровотоком могут попасть в желудок или в легкие, где начинает развиваться новый миоматозный узел.

е). Проллиферирующая, или растущая лейомиома – это новообразование, для которого характерен медленный рост и наличие зон пролиферации, располагающихся в толще или по периферии опухоли. Вначале находящиеся в них клеточные элементы представлены в виде муфт, а затем они постепенно трансформируются во врастающие и сливающиеся с близлежащими тканями гладкомышечные тяжи.

ж). Миома с явлениями предсаркомы (малигнизирующаяся лейомиома) – это новообразование, в котором выявляются атипичные клетки и ядра клеток.

2. Фибромиома. В зависимости от возраста миомы меняется её микроструктура. С течением времени новообразование превращается в четко ограниченный узел, приобретая характер фибромиомы (опухоли, состоящей из соединительнотканых и мышечных элементов).

3. Рабдомиома – это новообразование доброкачественной природы, состоящее из поперечнополосатой мышечной ткани.

4. Ангиомиома – формирование, представленное в виде миоматозного узла, имеющего развитую сеть кровеносных сосудов [74,97].

2.2.3 Клинико-статистические методы исследования

При статистической обработке материала для ряда факторов проводился расчет показателей относительного риска по Mantel-Haensel (RR) [Mantel N., Haensel., 1959] согласно способу, принятому при эпидемиологических исследованиях по методу «случай-контроль» (case-control study). При этом получаемые результаты обычно записываются в виде следующей таблицы:

	Изучаемый фактор	
	Есть	Нет
Исследуемая группа	a	b
Контрольная группа	c	d

Относительный риск (RR) отражает отношение заболеваемости в группе с наличием фактора к заболеваемости в группе, в которой исследуемый фактор отсутствует:

$$RR = \frac{q_e}{q_0}$$

, где

$$q_e = \frac{a}{a + c}$$

- риск заболеть в группе с наличием фактора

$$q_0 = \frac{b}{b + d}$$

- риск заболеть в группе с отсутствием фактора

При сравнении групп больных использовался контроль статистической

достоверности различий, которая оценивалась по критериям χ^2 (при абсолютных числах > 10) или точный критерий Фишера (если абсолютные числа < 5).

При определении достоверности в случае, когда все числа $a, b, c, d > 4$, для расчета величины критерия χ^2 использовалась следующая формула:

$$\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times n}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)} \quad , \text{ где } n = a + b + c + d$$

Если один или несколько показателей меньше 4, то использовалась формула Йетса:

$$\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c - \frac{n}{2})^2 \times n}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$$

В случае, если значение χ^2 превышает 3,84, можно говорить о достоверности более 0,95 ($p < 0.05$). При χ^2 большем, чем 6,63 вероятность ошибки (коэффициент достоверности) имеет значение, меньшее 0,01.

Если хотя бы один из показателей меньше 5, а общее число наблюдений не превышает 30, то обычно используется критерий Фишера:

$$p = \frac{(a + b)! \times (c + d)! \times (a + c)! \times (b + d)!}{n! \times a! \times b! \times c! \times d!}$$

Расчеты производились на персональном компьютере с применением как стандартных пакетов, так и оригинальных прикладных статистических программ.

Оценка эффективности диагностических методов проводилась путем вычисления их чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результатов и диагностической точности [132].

Чувствительность метода – доля истинно положительных результатов среди больных:

$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{a + c}.$$

Специфичность метода – доля истинно отрицательных результатов среди здоровых:

$$\text{Специфичность} = \frac{d}{d + b}.$$

Предсказательная ценность положительного результата – доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов:

$$\text{Предсказательная ценность} = \frac{a}{a + b}.$$

положительного результата

Предсказательная ценность отрицательного результата – доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов:

$$\text{Предсказательная ценность} = \frac{d}{c + d}.$$

отрицательного результата

Диагностическая точность метода – доля истинных результатов среди всех результатов:

$$\text{Диагностическая точность} = \frac{a + d}{a + b + c + d}.$$

метода

, где a – истинно положительные результаты, b – ложноположительные результаты, c – ложноотрицательные результаты, d – истинно отрицательные результаты.

Во всех случаях получено согласие пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий проводимых, за период госпитализации и после, связанной с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MSOffice Excel и Statistica 6.0. Для

представления итоговых данных использовались методы описательной статистики и доказательной медицины. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратических отклонений, а качественные признаки сгруппированы в таблицы сопряжённости. При проведении исследования учитывались международные требования GCP (Good Clinical Practice - GCP) и правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (стандарт отрасли ОСТ 42-511-99).

Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью W-теста Шапиро-Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена, при подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировались с помощью параметрических методов статистики, а в обратном случае использовались их непараметрические аналоги.

Для проверки статистических гипотез и анализа количественных признаков 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.

Балльная шкала была протестирована на исходной выборке с помощью метода скользящего экзамена для прогностической модели с качественными параметрами. 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

ГЛАВА III. Клиническая характеристика и состояние репродуктивного здоровья у пациенток с миомой матки

В соответствии с целями и задачами, поставленными при написании диссертации, мы изучили клиничко - анамнестические данные и показатели репродуктивного здоровья в двух группах.

Возраст обследованных варьировал от 20 до 40 лет, однако 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 %. Как видно из рисунка 1, средний возраст обследуемых женщин в группах достоверно не отличается и составляет $33,9 \pm 0,4$ лет.

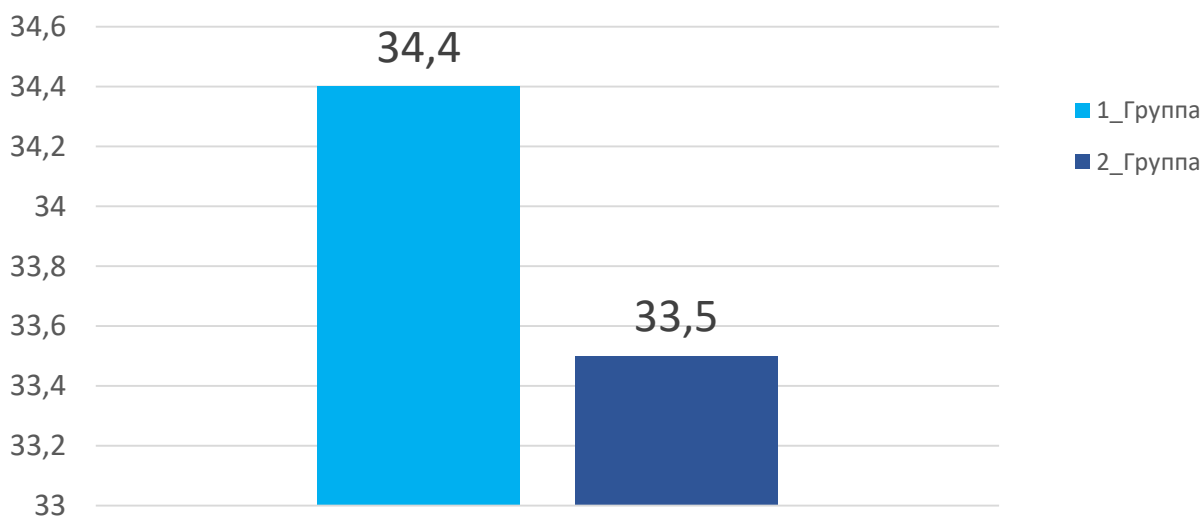


Рис.1 - Средний возраст обследованных женщин

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В обеих группах большинство пациенток было старше 35 лет (рис.2), в то же время в первой группе достоверно чаще встречались молодые женщины от 20 до 25 лет ($p < 0,05$).

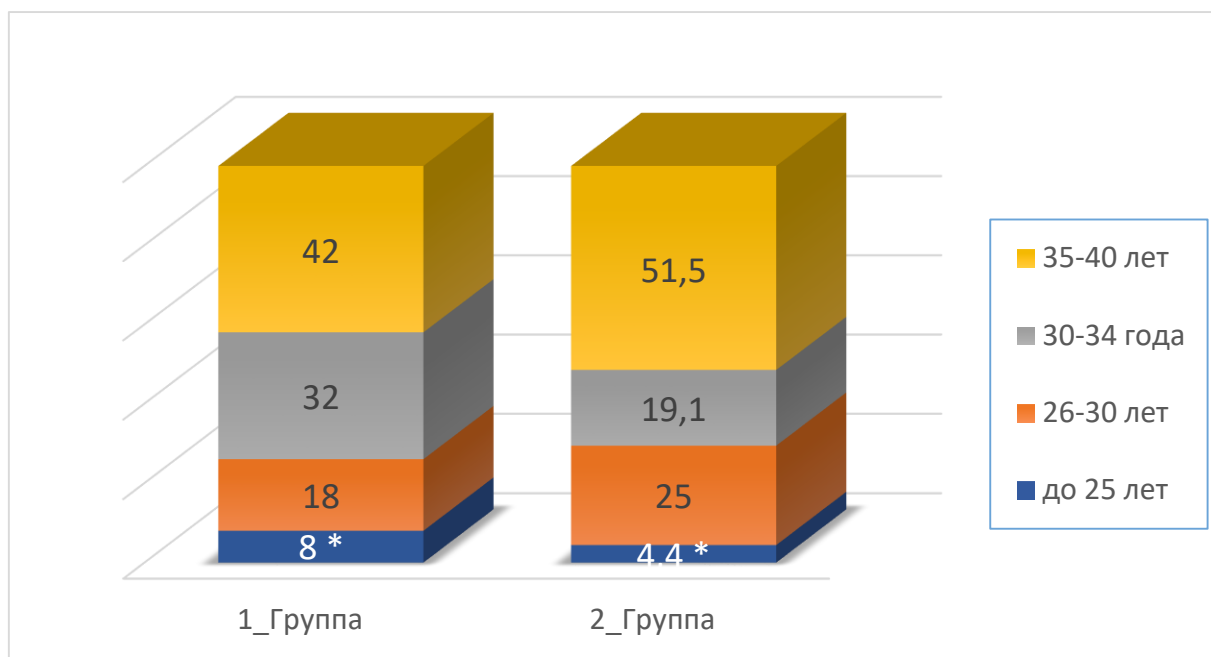


Рис.2 - Возрастной состав пациенток по группам, %

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

В нашем исследовании мы сравнили индекс массы тела (ИМТ) у пациенток двух групп. Массо-ростовой коэффициент рассчитывали по формуле Брея (G. Brey) следующим образом: индекс массы тела = вес (кг): рост (м) в квадрате. Интерпретация показателей ИМТ осуществлялась по критериям ВОЗ (2006г): - показатели ИМТ менее 18,5 – недостаточная (дефицит) массы тела; - показатели ИМТ от 18,5 до 25 – норма; - показатели ИМТ более 25 – избыточная масса тела [27].

Большая часть пациенток (62%) были с нормальной массой тела. Индекс массы тела менее 18,5 зафиксирован у 11,9 % больных, ИМТ более 25 (ожирение) – у 26,3%. То есть, каждая четвертая пациентка с миомой матки страдала избыточной массой тела.

При сравнении исследуемых групп (рис.3), выяснилось, что во второй группе с ожирением (ИМТ > 25) пациентки встречались чаще (29,4%), чем в первой группе (22%). Из второй группы каждая третья пациентка оказалась с ожирением. Достоверно чаще пациентки с нормальной массой тела встречались в первой группе по сравнению со второй (p <0.05). Пациентки с

недостаточной массой тела достоверно чаще встречались во второй группе (19,1%) по сравнению с первой (2%) $p < 0.05$.

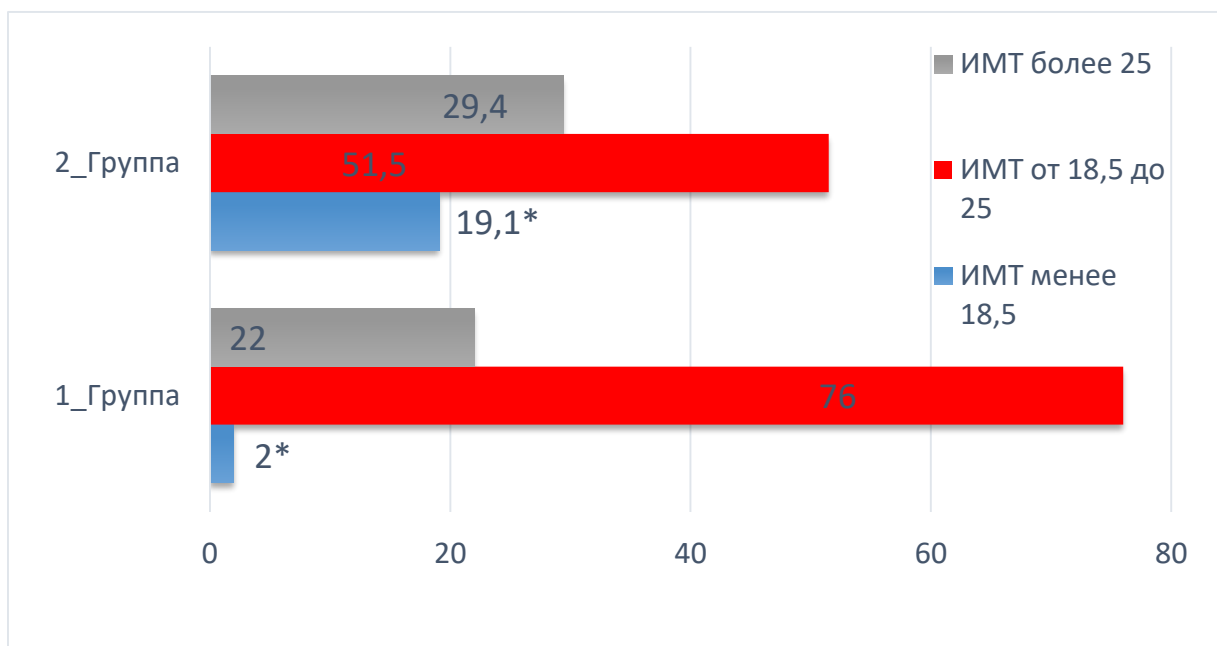


Рис.3 - Индекс массы тела (ИМТ) по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Анализ становления менструальной функции обследованных пациенток (рис.4) показал, что возраст появления менархе у пациенток обеих групп в большинстве случаев - до 13 лет (61 %). Средний возраст менархе в группах составил $12,9 \pm 0,2$ лет. Только у 2,5 % женщин отмечено позднее менархе, после 16 лет.

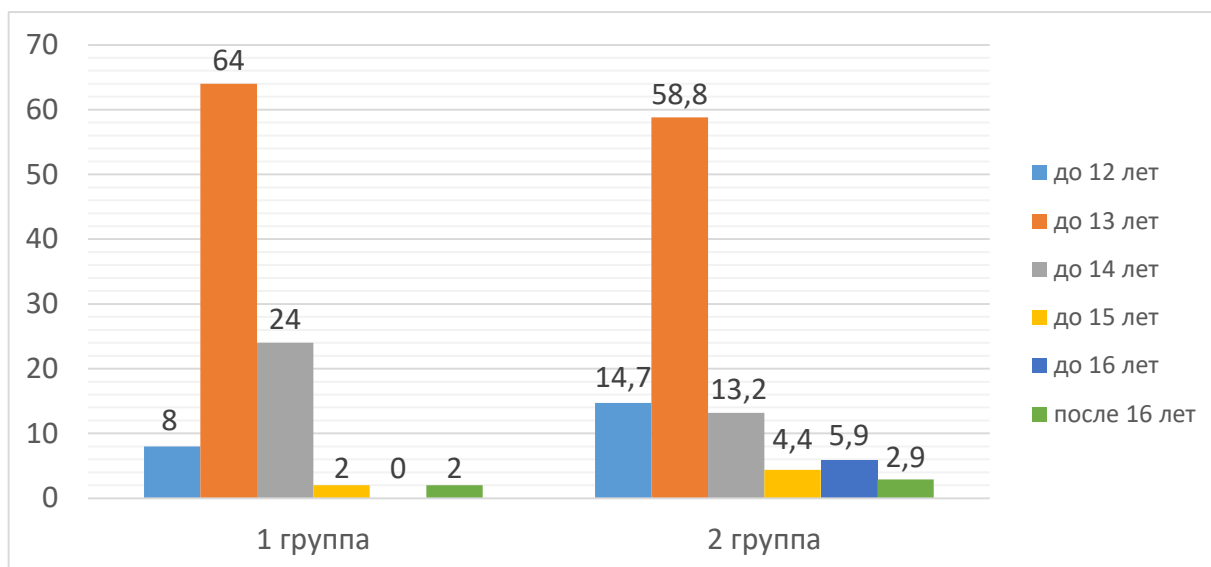


Рис.4 - Возраст менархе, %

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

Метод статистического анализа – критерий Стьюдента

Достаточно у большой доли пациенток в нашем исследовании отмечались обильные менструации, приводящие к анемии ($40,7 \pm 0,2\%$). Умеренные менструации наблюдались у 69 женщин, что составило $58,5 \pm 0,17\%$ от общего количества пациенток. И лишь в $0,8 \pm 0,01\%$ случаев отмечались скудные менструации.

За норму считали безболезненную, ежемесячную менструацию, не превышающую по длительности 7 дней, с общим объемом кровопотери за сутки не более 80 мл (не более 2-3 прокладок за день). При объеме кровопотери за сутки более или = 80 мл (частая смена прокладок, каждые 2 часа), со сгустками – менструацию считали обильной, что также подтверждалось возникающей анемией. Скудными называли менструации, в течение которых выделялось менее 50 мл крови [208].

При сборе анамнеза выяснилось, что большее количество пациенток с обильной менструацией (рис.5) встречались во второй группе ($44,1 \pm 0,2\%$)

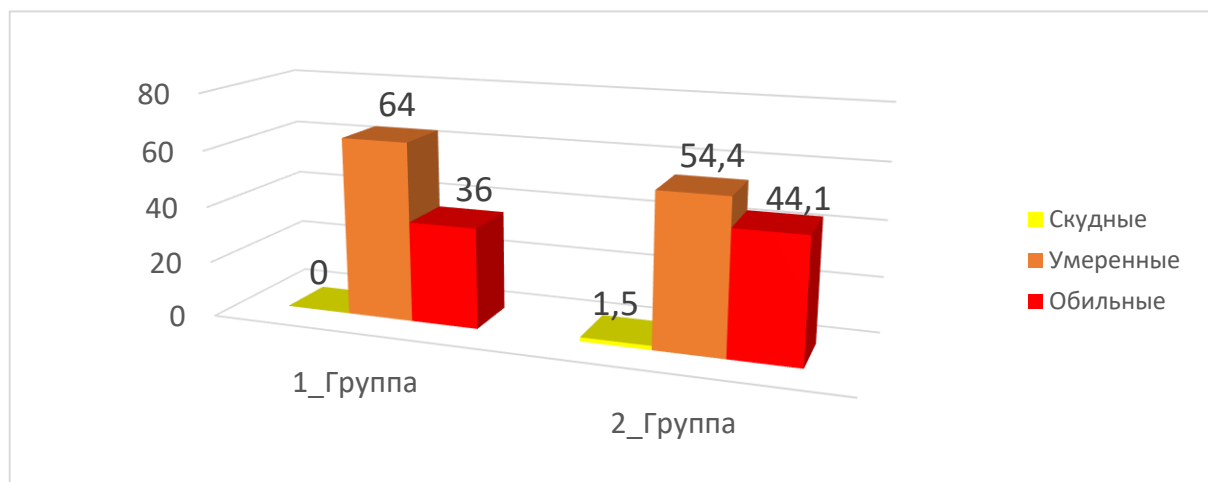


Рис.5 - Обильность менструального цикла по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В нашем исследовании не регулярные менструации встречались с одинаковой частотой в обеих группах (рис.6).

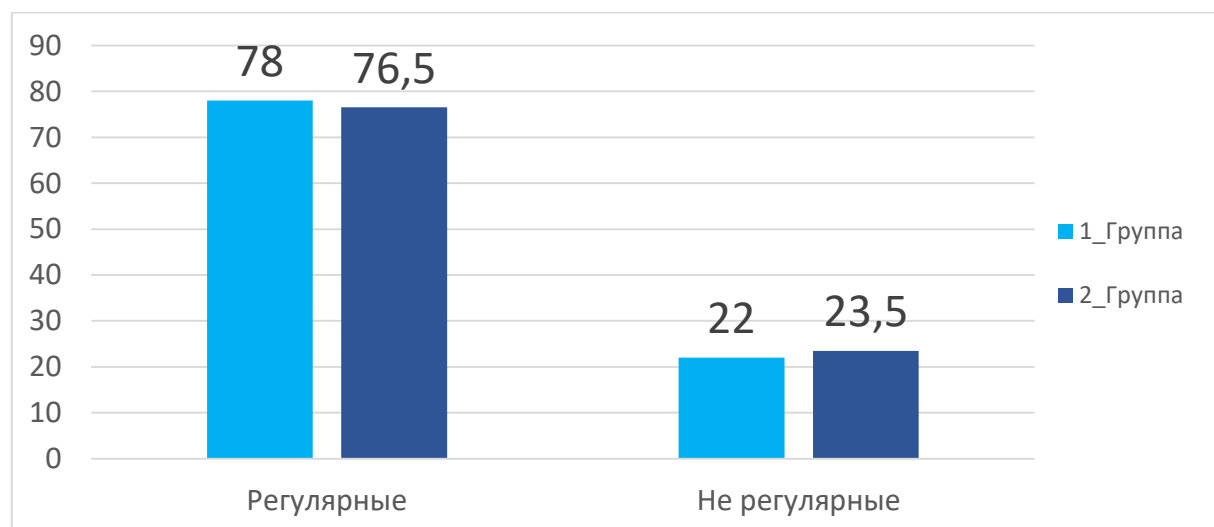


Рис.6 - Регулярность менструального цикла по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Жалобы на болезненные менструации (дисменорею) имели место у 41(34,7%) женщин. Все они отмечали прогрессирующие боли внизу живота выраженной интенсивности перед менструацией и в ее первые дни, сопровождающиеся вегетативными расстройствами (лабильность

артериального давления, пульса, тахикардия, потливость, бессонница), а также перименструальными кровяными выделениями из половых путей. Болевой синдром встречался чаще (рис.7) в первой группе ($p < 0,05$). Практически все пациентки первой группы отмечали прогрессирование интенсивности и длительности болевого синдрома по мере увеличения продолжительности заболевания.

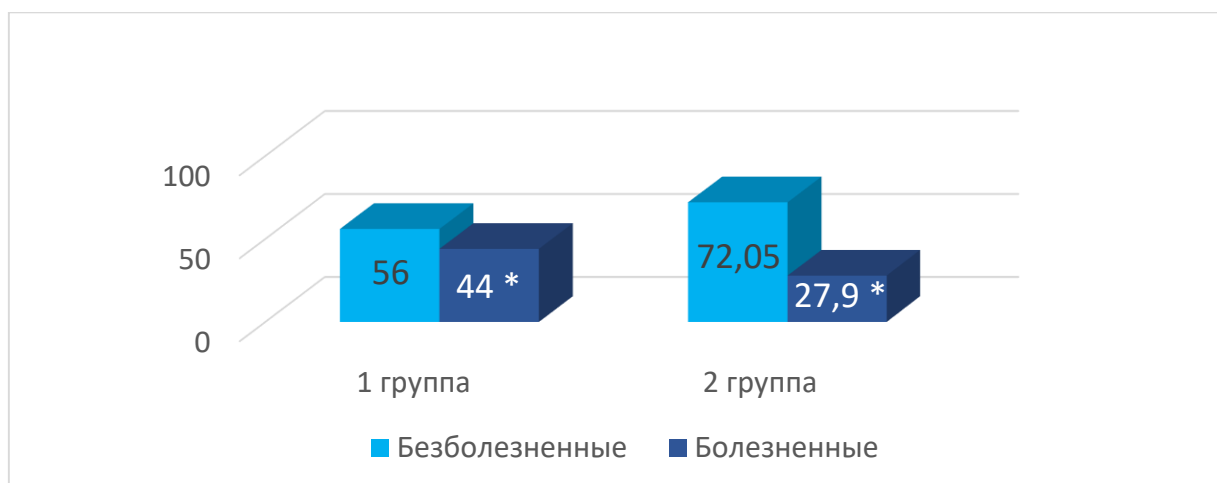


Рис.7 - Болезненность менструального цикла по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Исходя из анамнестических данных, мы проанализировали прогрессирование заболевания миомой матки (клинических симптомов) в группах у пациенток с бесплодием (рис.8).

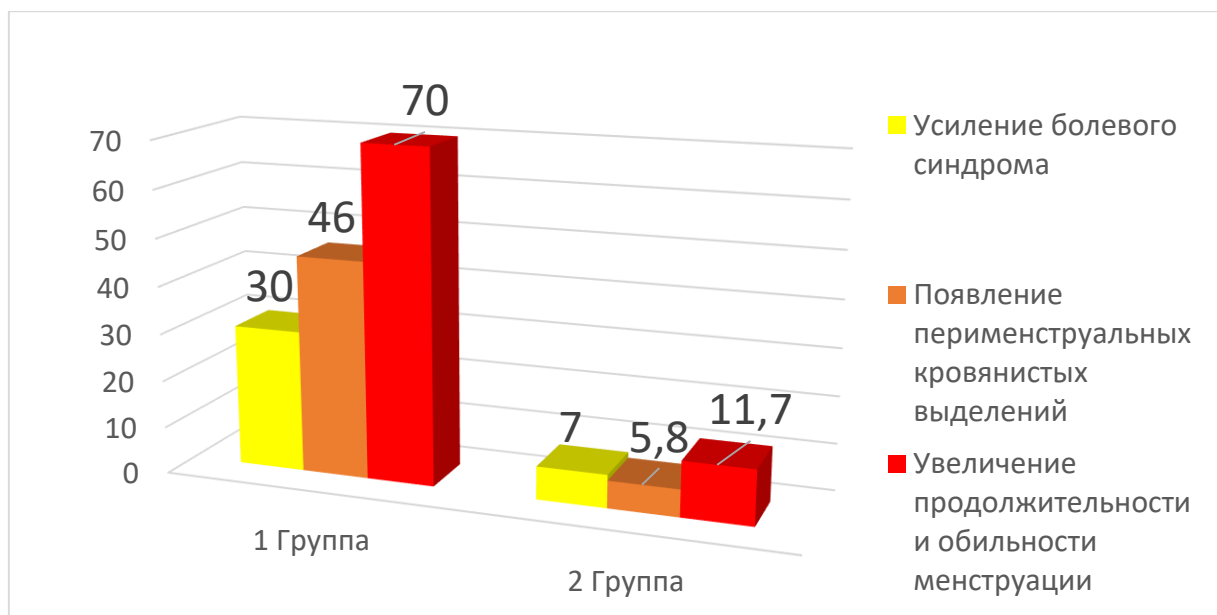


Рис.8 - Прогрессирование клинических симптомов миомы матки у пациенток с бесплодием, % Примечание: p – достоверность различий во всех группах сравнения *(P <0,05) Метод статистического анализа - критерий χ^2

По вышеприведенной диаграмме видно, что прогрессирование заболевания отмечалось, в анамнезе, гораздо чаще у пациенток первой группы, чем у женщин из второй группы.

С целью уточнения значимости некоторых анамнестических факторов в развитии лейомиомы матки у обследованных пациенток, мы проанализировали наличие наследственной предрасположенности, характер и особенности репродуктивной функций. Кроме того, нами были изучены наличие у больных в прошлом различных общесоматических и гинекологических заболеваний, а также особенности и характер их течения в настоящее время.

При изучении семейного анамнеза (табл. 1) обследованных пациенток было установлено, что близкие родственницы 35 (29,6%) пациенток страдали доброкачественными (гормонозависимыми) опухолевыми заболеваниями матки.

Таблица 1 - Наследственная отягощенность, %

Наследственность	Абсолютное число	%
	n =118	100
Не отягощена	83	70,3
Миома матки у матери	20	16,9
Миома у кровных родственников	15	12,7

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

В первой группе больных доброкачественные заболевания матки у матери встречаются достоверно чаще (26%), чем у пациенток второй группы (10,2%) (p <0,05). У родственников, миома матки встречалась чаще в первой

группе 19 (16%) случаев, чем во второй 12 (10%). У 35 женщин (29,6%) миома встречалась у матери и кровных родственников.

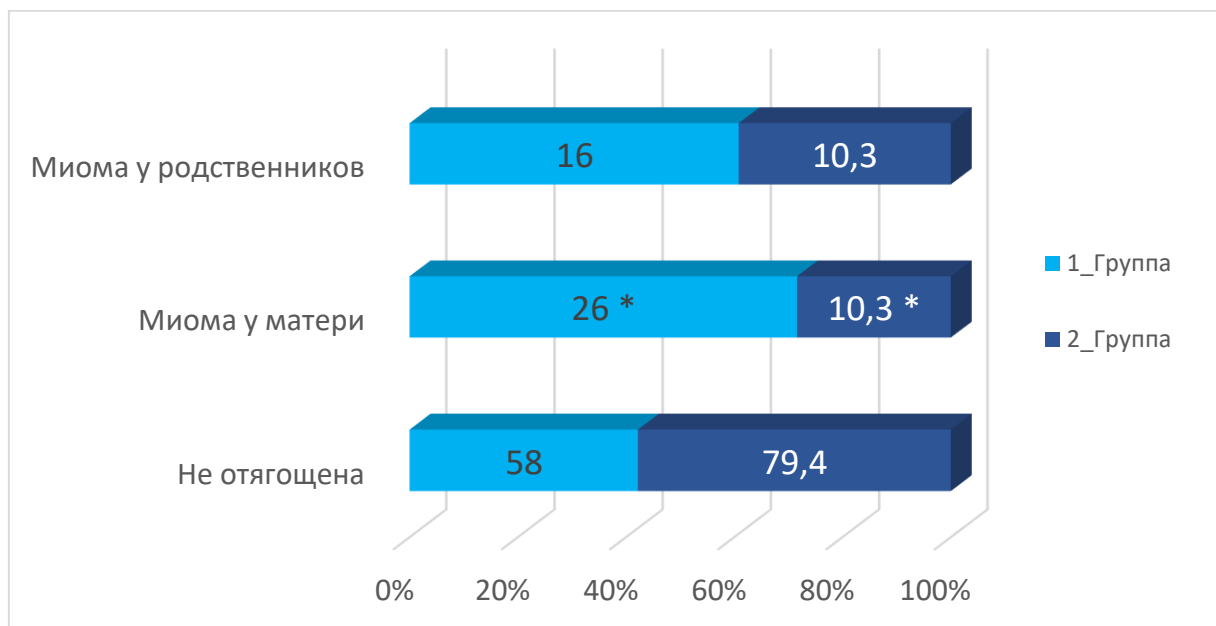


Рис.9 - Наследственная отягощенность больных миомой матки, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Миома матки нередко сочетается с другими гинекологическими заболеваниями: опухолевидными образованиями яичников, эндометриозом, воспалением придатков матки, патологией эндометрия.

В нашем исследовании такие диагнозы, как эндометриоз, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия были исключены еще на догоспитальном этапе. Единственным сопутствующим гинекологическим заболеванием, встречающимся у исследуемых пациенток - было заболевание шейки матки (патология шейки матки), подтвержденная после кольпоскопии, биопсии при необходимости, ультразвукового исследования. У 41 пациентки из всех обследуемых (34,7%) миома сочеталась с заболеваниями шейки матки: эктопия, лейкоплакия, гиперплазия и полипы эндоцервикса. До проведения миомэктомии все женщины с вышеупомянутым диагнозом получили необходимое лечение.

Пациентки обеих групп страдали нарушением репродуктивной функции (первичное или вторичное бесплодие). Из 118 женщин – 59 (50%)

страдали первичным и 59 (50%) вторичным бесплодием. Достоверной разницы при сравнении групп не было выявлено (рис 10). Частота вторичного бесплодия у пациенток во второй группе незначительно превысила показатели первой группы (52,9% и 46 %).

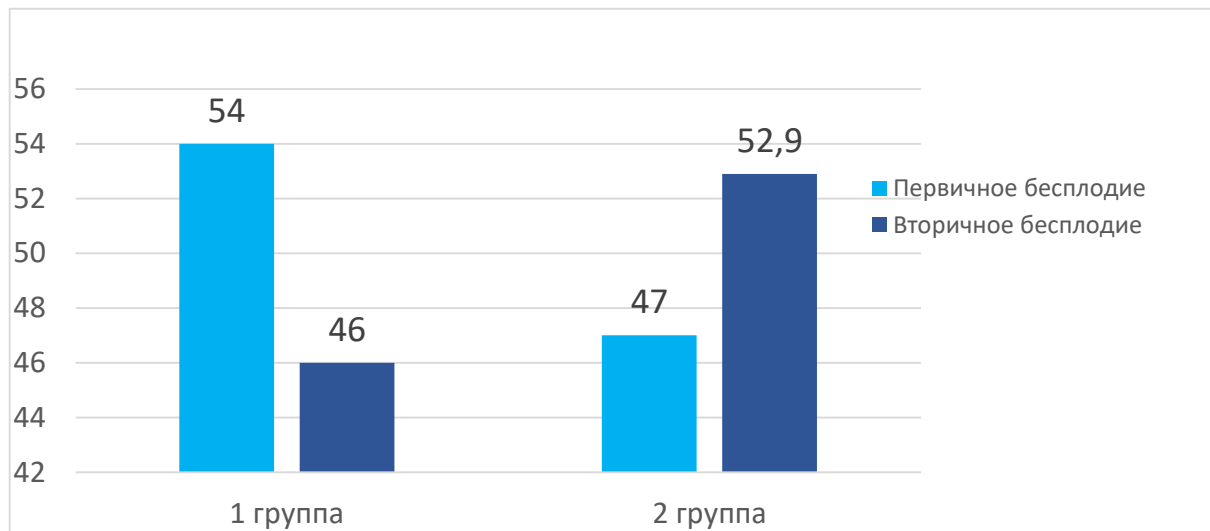


Рис.10 - Тип бесплодия в группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Длительность бесплодия в группах на фоне миомы матки представлена на следующем рисунке (рис.11).

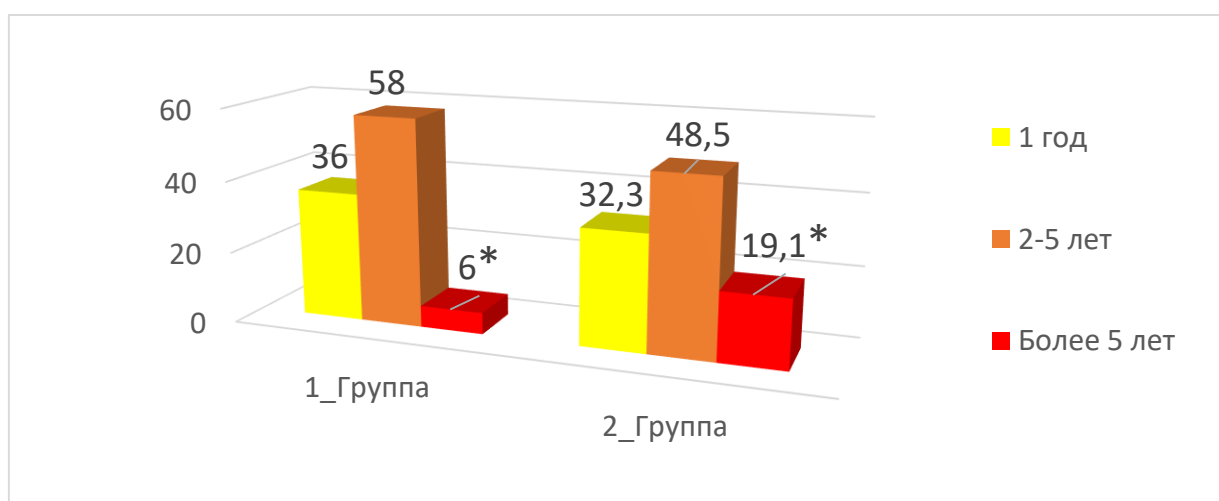


Рис.11 - Длительность бесплодия на фоне миомы матки в группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В обеих группах, в большинстве случаев, длительность бесплодия варьировала от двух до пяти лет. Длительность бесплодия более 5 лет достоверно чаще встречалась во второй группе (19,1%) по сравнению с первой (6%).

У женщин с вторичным бесплодием кроме родов в анамнезе встречались также и медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности (рис.12).

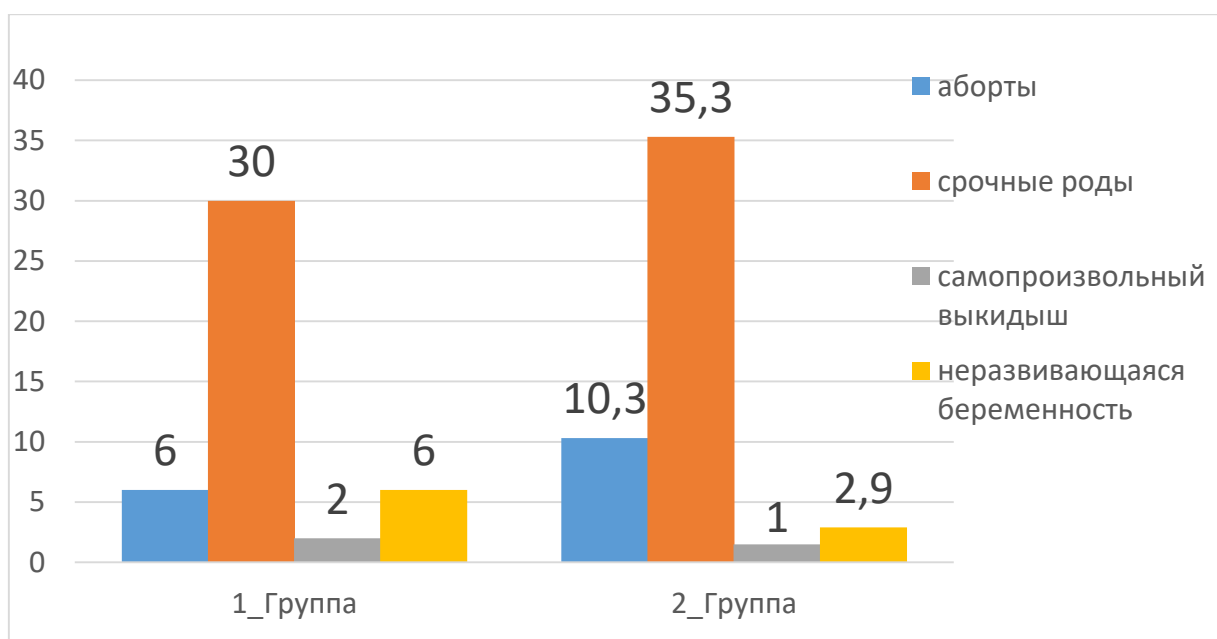


Рис.12 - Исходы беременности в анамнезе у пациенток с вторичным бесплодием по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Достоверных различий по вышеперечисленным исходам в группах не выявлено.

Мы также проанализировали перенесенные ранее и имеющиеся в настоящее время у пациенток хронические экстрагенитальные заболевания.

У пациенток с миомой матки часто имеют место нарушения функций сердечно-сосудистой системы, которые обусловлены наличием явной или скрытой анемии.



Рис.13 - Экстрагенитальные заболевания у пациенток с миомой матки, %

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В 6,8 % случаев (рис.13) у пациенток с миомой матки, выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, нейроциркуляторная дистония, гипотония, варикозное расширение вен ног). Эти заболевания достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у больных первой группы (11,8%), по сравнению с пациентками 2-й группы - 0 больных. Достоверных различий по другим группам экстрагенитальных заболеваний нами выявлено не было.

Примерно у половины больных (табл.2) было отмечено одно или сочетание двух перенесенных экстрагенитальных заболеваний (69 женщин из 118).

Таблица 2 - Структура основных экстрагенитальных заболеваний у больных с миомой матки

Экстрагенитальные заболевания	1 группа	2 группа	ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ
	(n = 50)	(n= 68)	
Заболевания органов ЖКТ и гепато-биллиарного комплекса (хронические гастриты, гепатиты, холециститы)	9 (18 %)	22 (32%)	P <0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, гипотония, ИБС, нарушения ритма, стенокардия напряжения)	0	8 (11,8%)	P <0,05
Заболевания эндокринной системы	3 (6%)	2 (2,9%)	-
Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	2 (4%)	5 (7%)	-
Заболевания почек	3 (6%)	5 (7%)	-
Анемия	3 (6%)	7 (10%)	-

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

Среди пациенток двух групп сравнения преобладали также нарушения со стороны ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), гепато-биллиарного

комплекса (табл.3) - 26,3% (31 пациентка). Достоверное различие выявлено по заболеваниям ЖКТ между первой и второй группами ($p < 0,05$).

Проведен анализ длительности заболевания миомой матки в исследуемых группах (рис. 14).

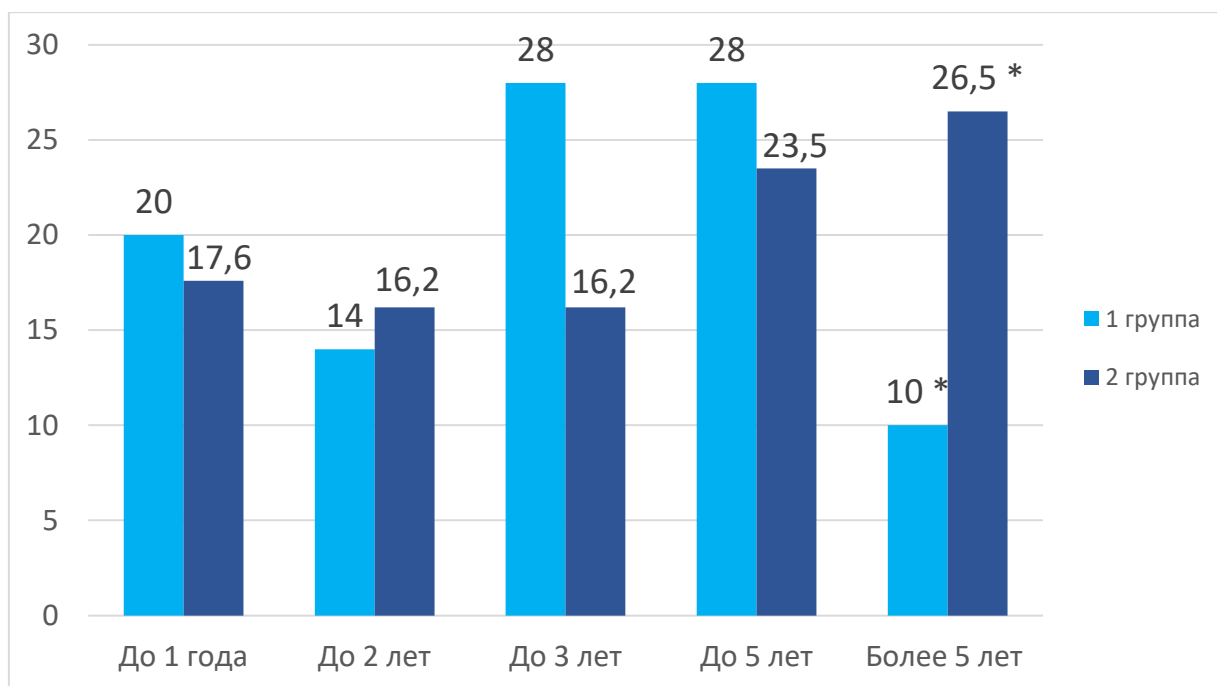


Рис.14 - Длительность заболевания миомой матки в группах, %

Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения *($P < 0,001$)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Давность заболевания миомой матки у обследуемых пациенток в разных группах варьировала от 1 года до 5 лет и более. Достоверно чаще существование заболевания более 5 лет было отмечено во второй группе ($p < 0,01$).

Сравнивая темпы развития миомы матки, по данным ультразвукового исследования в анамнезе, мы условно приняли за медленный рост миомы – увеличение размеров узла до 10 мм в год, умеренный рост – от 10 до 20 мм в год и быстрым считали рост более 20 мм в год. Такая оценка темпов роста представляется нам более объективной, по сравнению с оценкой величины матки в неделях беременности [19].

У обследуемых женщин, было установлено, что в 70 % наблюдался умеренный рост (83 пациентки), в 20 % быстрый рост (24 пациентки) и лишь

в 10 % случаев (11 пациенток) – медленный рост миоматозных узлов. Это можно объяснить молодым возрастом пациенток, принимающих участие в исследовании и простым, а не пролиферирующим типом миомы в большинстве случаев.

Анализируя следующую диаграмму (рис. 15), установлено, что у каждой пятой пациентки (20 %) в обеих группах отмечалось быстрое прогрессирование заболевания. Медленное встречалось достоверно чаще в первой группе, чем во второй ($p < 0,05$).

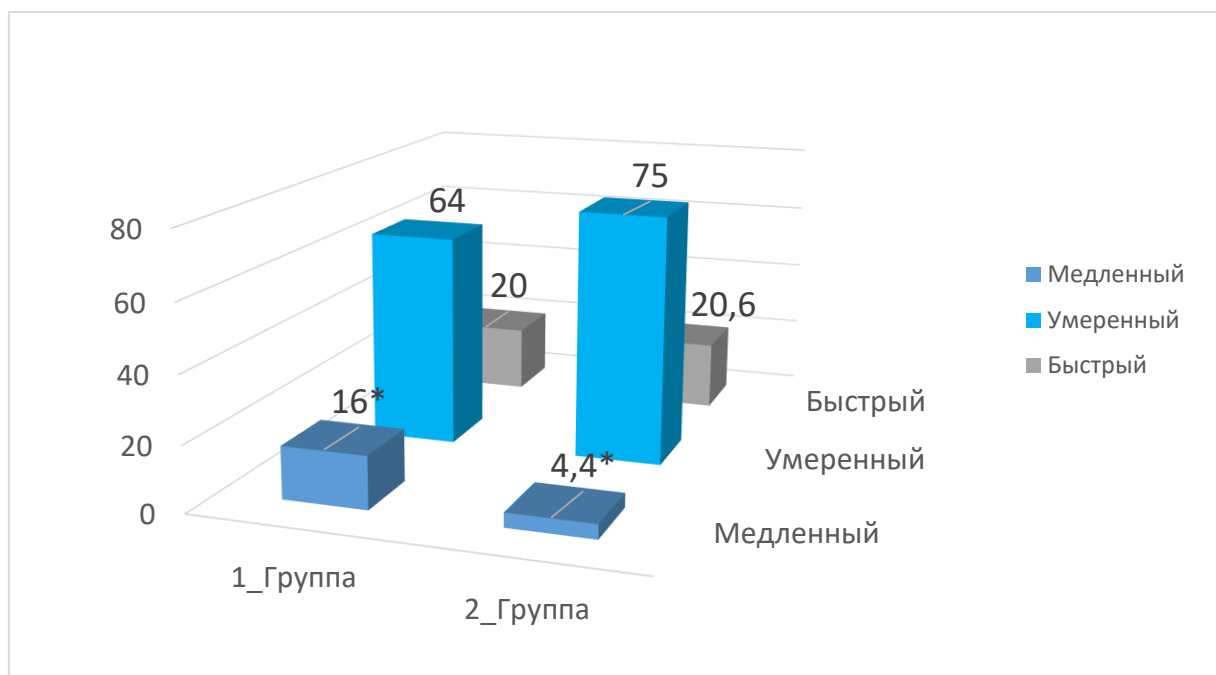


Рис.15 - Характеристика темпов роста миоматозных узлов, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

По результатам наших исследований установлено, что на репродуктивную функцию пациенток с миомой матки негативное влияние оказывают следующие клинические факторы: аномальные маточные кровотечения в виде болезненных менструаций, наследственная предрасположенность, сопутствующие экстрагенитальные заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы в частности).

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

4.1. Результаты ультразвукового исследования

В нашей работе мы использовали ультразвуковой метод исследования матки с цветовым доплеровским картированием для характеристики типа кровотока в миоматозных узлах. При ЦДК в простых миомах мы регистрировали внутриопухолевый кровоток миоматозного узла с единичными цветовыми сигналами по периферии, по ходу огибающих сосудов, при отсутствии центральных, со средним уровнем сосудистого сопротивления. При пролиферирующей миоме изображение внутриопухолевого кровотока характеризовалось множеством сигналов от сосудов по периферии и в центре миоматозного узла, высокой плотностью цветовых сигналов (20-40) от капиллярного русла и хаотичным направлением сосудов.

Мы подсчитали процентное соотношение формы миомы матки у всех обследуемых пациенток (рис.16) (по ультразвуковым критериям). В большем проценте случаев по результатам ультразвукового исследования встречалась простая форма миомы матки (у 85 пациенток) – 72 %.

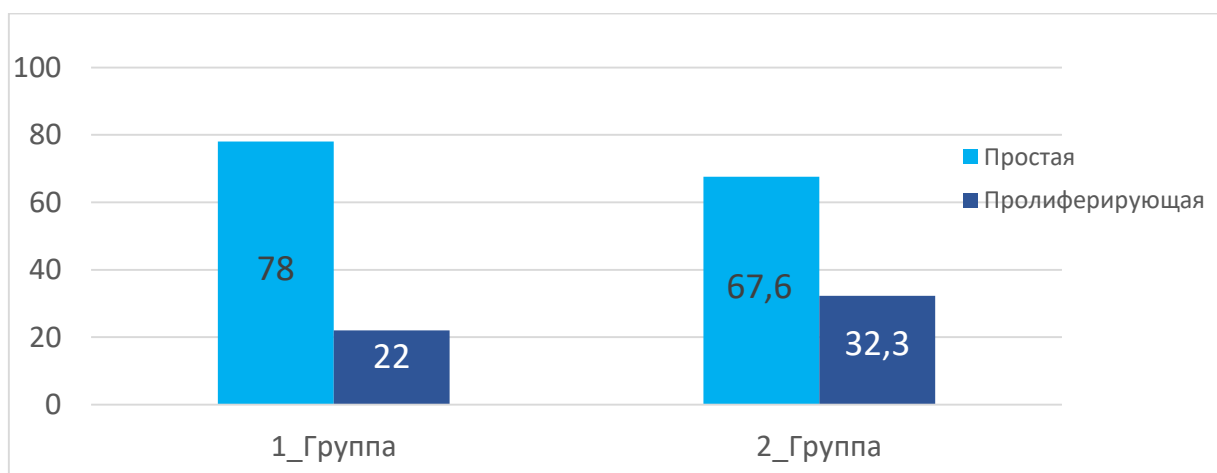


Рис.16 - Клинико-морфологические варианты миомы матки, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

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 матки.

По данным А.В. Бабкиной с соавторами [7], диагностическая точность эхографии в определении морфологической формы миомы матки составляет 79,9%. В наших исследованиях при сравнении результатов эхографии с данными гистологического исследования диагностическая точность эхографии в определении простой и пролиферирующей форм миомы составила 82,2 %.

При этом частота ложноположительных (7,29%) и ложноотрицательных (10,49%) результатов была не столь существенной.

Полученные нами данные свидетельствуют о больших возможностях трансвагинальной эхографии с доплерометрией в диагностике морфологических форм миомы матки.

При ультразвуковом исследовании у всех пациенток с миомой матки также измерялись размеры матки (длина, ширина и передне - задний размер), после чего мы высчитывали объем тела матки.

Среднее значение длины матки по данным УЗИ в нашем исследовании $72,6 \pm 2,27$ мм, ширины $-74,5 \pm 2,14$ мм, передне – заднего размера – $66,1 \pm 2,12$ мм, что значительно превышает нормативные значения для женщин репродуктивного возраста.

Исходя из вышеприведенных данных об основной массе пациенток с увеличенными размерами матки, целесообразно было подсчитать средний объем тела матки и сравнить его между исследуемыми группами (рис.17).

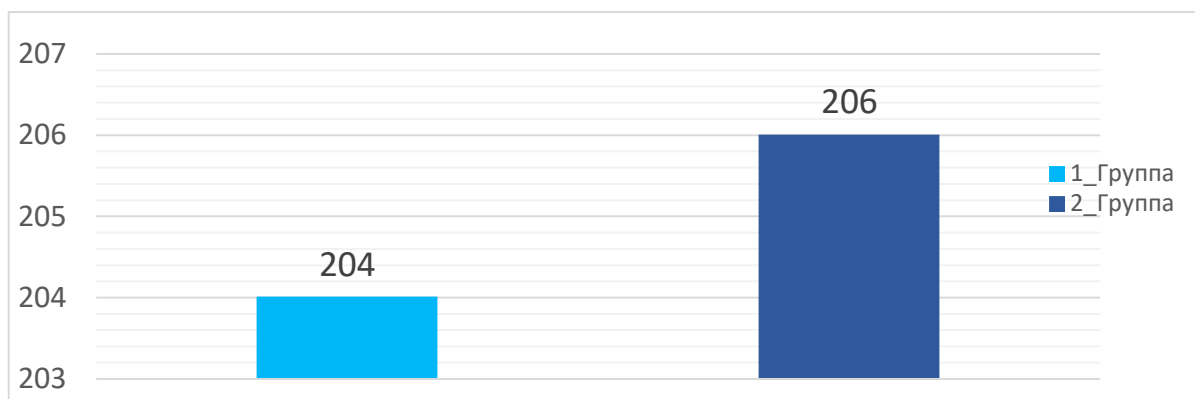


Рис.17 - Среднее значение объема матки в группах, см³

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

Метод статистического анализа – критерий Фишера

Достоверной разницы между группами по объему матки выявлено не было. Следовательно, такой показатель, как объем матки, опираясь на результаты наших исследований, не влияет на бесплодие в прямой зависимости.

В зависимости от количества, характера роста и расположения миоматозных узлов, меняется и форма матки.

При ультразвуковом исследовании, чаще всего встречалась неправильная форма матки (69,5%), в 12,7 % - форма была шаровидной (рис.18).



Рис.18 - Форма матки у пациенток с миомой по данным УЗИ, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Как видно из рисунка 18, в группах преобладала неправильная форма матки.

При проведении ультразвукового исследования у 51 пациентки (43,2%) был обнаружен один миоматозный узел, у 31 женщины (26,3%) – от трех до пяти узлов. Два узла располагались в матке у 21 больной, что составило 17,8 %. И лишь в 12,7 % случаев (у 15 человек) было диагностировано более пяти узлов.

Таблица 3 - Количество миоматозных узлов в группах по данным УЗИ, %

<i>Количество узлов</i>	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 68)	Достоверность различий
один	23 (46%)	28 (41,2 %)	p<0,1
два	9 (18 %)	12 (17,6 %)	p<0,1
от трех до пяти	12 (24 %)	19 (28 %)	p<0,1
более пяти	6 (12 %)	9 (13,2 %)	p<0,1

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

Сравнение количества миоматозных узлов в группах достоверных различий не выявило (табл.3). Отмечено, что в обеих группах практически у половины пациенток при ультразвуковом исследовании обнаружен один миоматозный узел (46% и 41%). Два и более миоматозных узлов чаще определялись у пациенток второй группы.

В нашей работе при ультразвуковом исследовании были обнаружены 4 вида узлов: интрамуральные (100%) 4-ого типа - 42,4 % (у 50 пациентов), субсерозные «на ножке» 7-ого типа 50,8 % (у 60 пациенток), интерстицио-

субсерозные (5ого и 6ого типа) 51,7 % (у 61 пациентки) и интрамуральные, контактирующие с эндометрием 3-его типа - 5,9 % (у 7 пациентов). Интерстицио-субсерозные узлы включают в себя субсерозные 5ого типа (на > или = 50 % интрамуральные – выявлены у 21 пациентки (17,8%)) и субсерозные 6ого типа (на < 50 % интрамуральные – выявлены у 40 пациенток (33,9%)).

При сравнении характера роста миоматозных узлов в группах (рис. 19) получены нижеследующие данные.

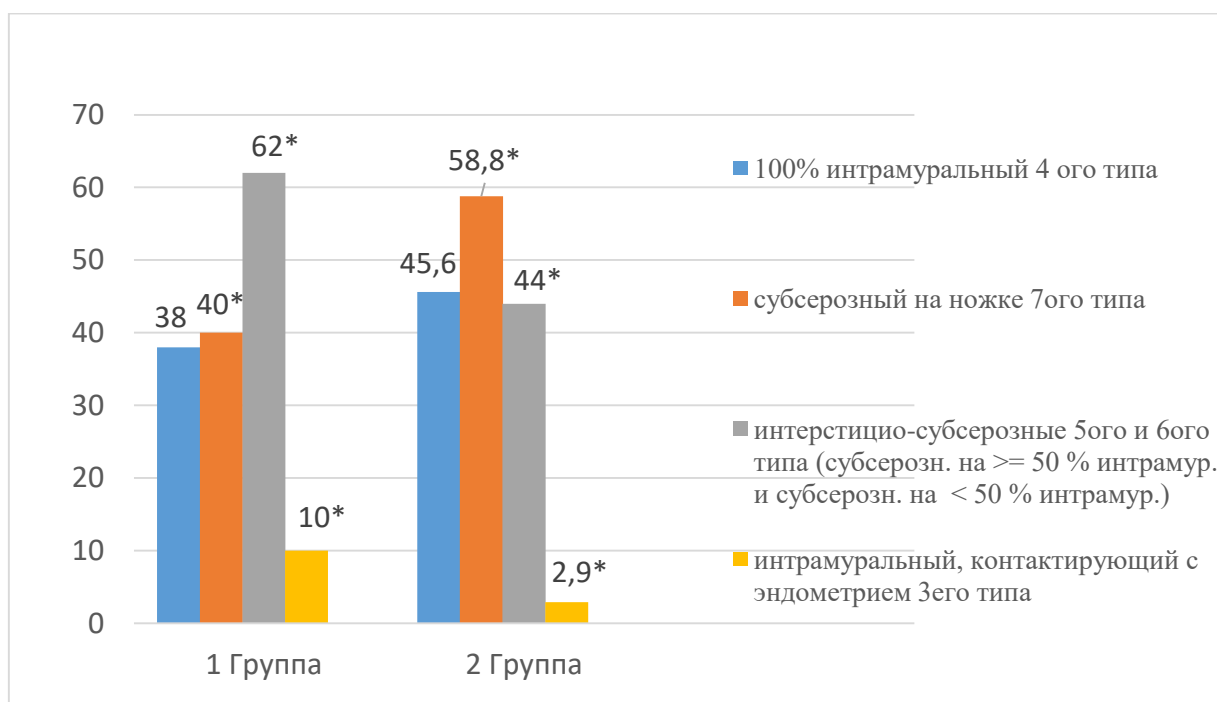


Рис.19 - Характер роста миоматозных узлов в группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Во второй группе субсерозное расположение узлов «на ножке» (7ого типа) встречалось у каждой четвертой пациентки, что составило 59% 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, контактирующие с эндометрием (3 его типа), в группах встречались редко, но достоверно чаще были диагностированы в первой группе (10%), чем во второй (3%) ($P < 0,05$). Этим, вероятно, и можно объяснить отсутствие беременности у пациенток из первой группы после миомэктомии. Также обращает на себя внимание тот факт, что в первой группе, (не забеременевшие после миомэктомии женщины), чаще встречались миоматозные узлы с интерстицио-субсерозным расположением (5ого и 6ого типов) - 62%, чем во второй группе (забеременевшие после миомэктомии женщины) – 44 % ($P < 0,05$). У пациенток с интерстицио-субсерозным расположением миоматозных узлов (рис. 20), в первой группе было диагностировано 32% субсерозных узла 5ого типа (на ≥ 50 % интрамурально расположенных) – у 16 пациенток и 30% субсерозных узлов 6ого типа (на < 50 % интрамурально расположенных) – у 15 пациенток. Во второй группе - 7 % (5 женщин) и 37% (25 женщин) соответственно.

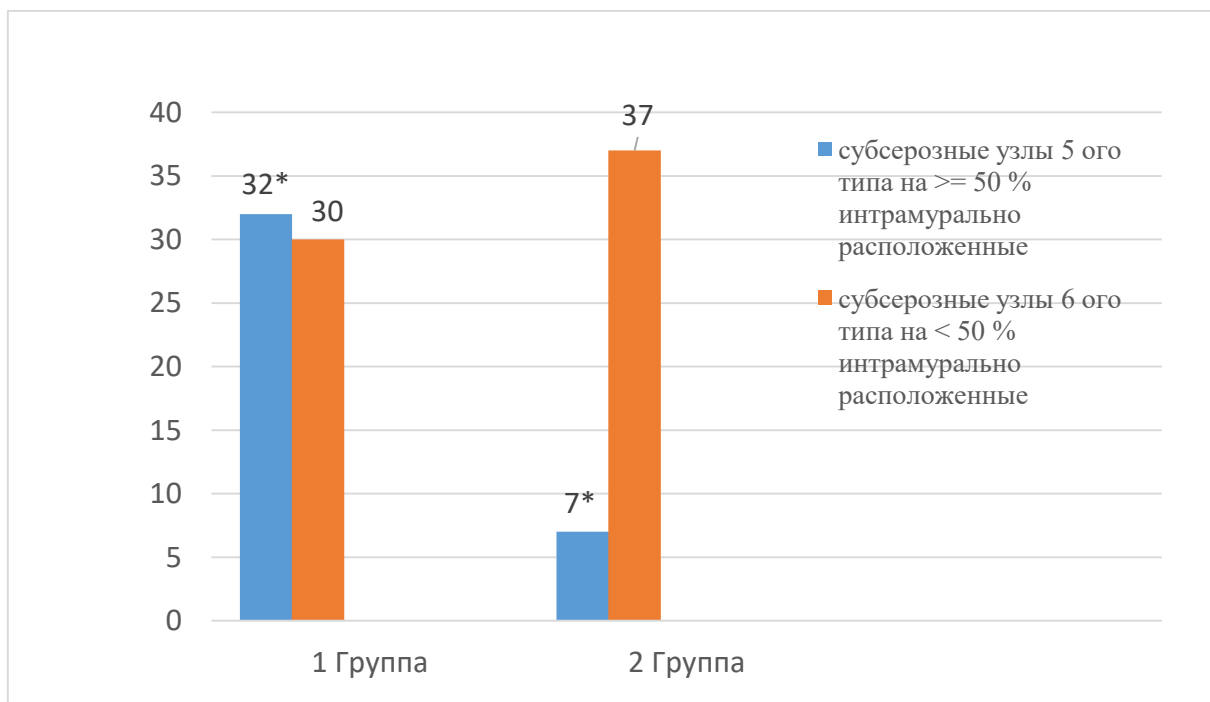


Рис.20 - Локализация интерстицио-субсерозных миоматозных узлов у пациенток в группах, % Примечание: р – достоверность различий в группах сравнения *($P < 0,05$)

Метод статистического анализа - критерий χ^2

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

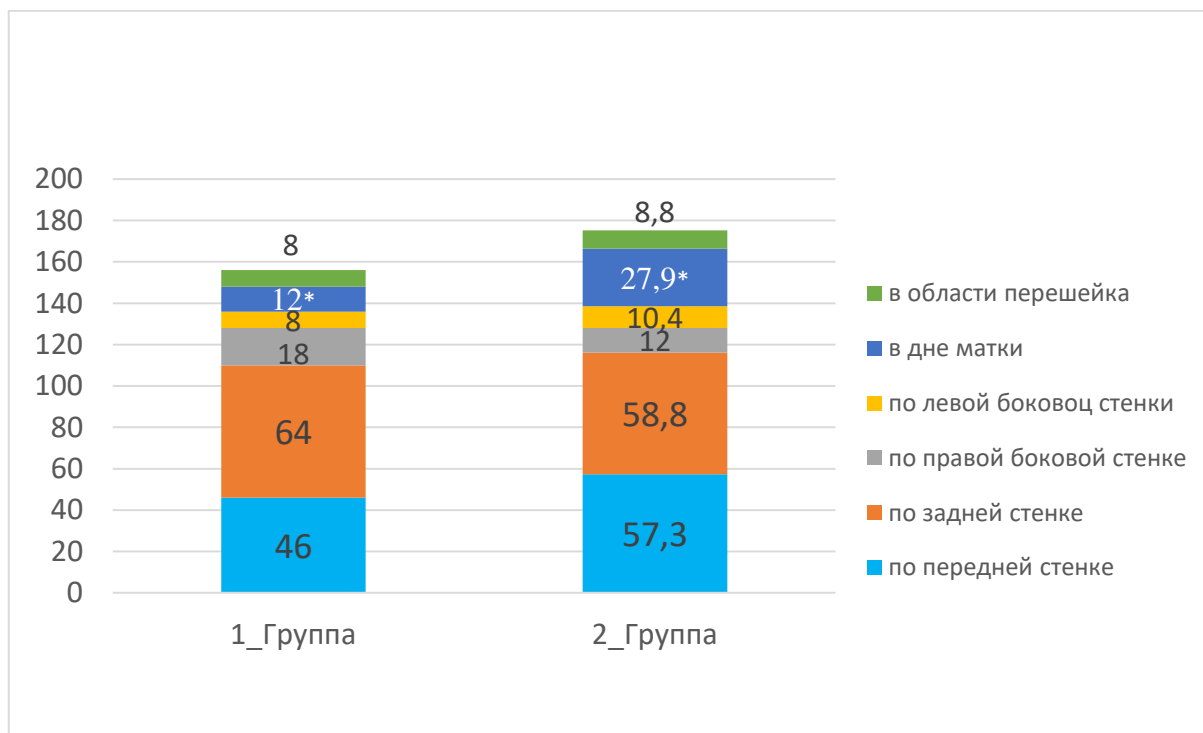


Рис.21 - Локализация миоматозных узлов у пациенток в группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Сравнивая расположение узловых образований в группах (рис.21), были получены достоверные результаты. Более частое нахождением миоматозных узлов прослеживается в области дна матки во второй группе (27,9%) по сравнению с первой группой (12 %), $p < 0,05$.

Достоверных различий по другим наиболее часто встречаемым показателям (локализация по передней и задней стенкам) между группами нами выявлено не было.

Целью данного исследования было оценить зависимость репродуктивной функции женщины от количества, локализации и объема миоматозных узлов. Мы рассчитывали объем каждого из узлов по формуле: $d1(\text{длина}) \times d2(\text{толщина}) \times d3(\text{ширина}) \times 0,52$, после чего складывали получившиеся цифры при многоузловой миоме. На рисунке 22 указаны

средние значения объемов миоматозных узлов в каждой группе после статистической обработки данных.

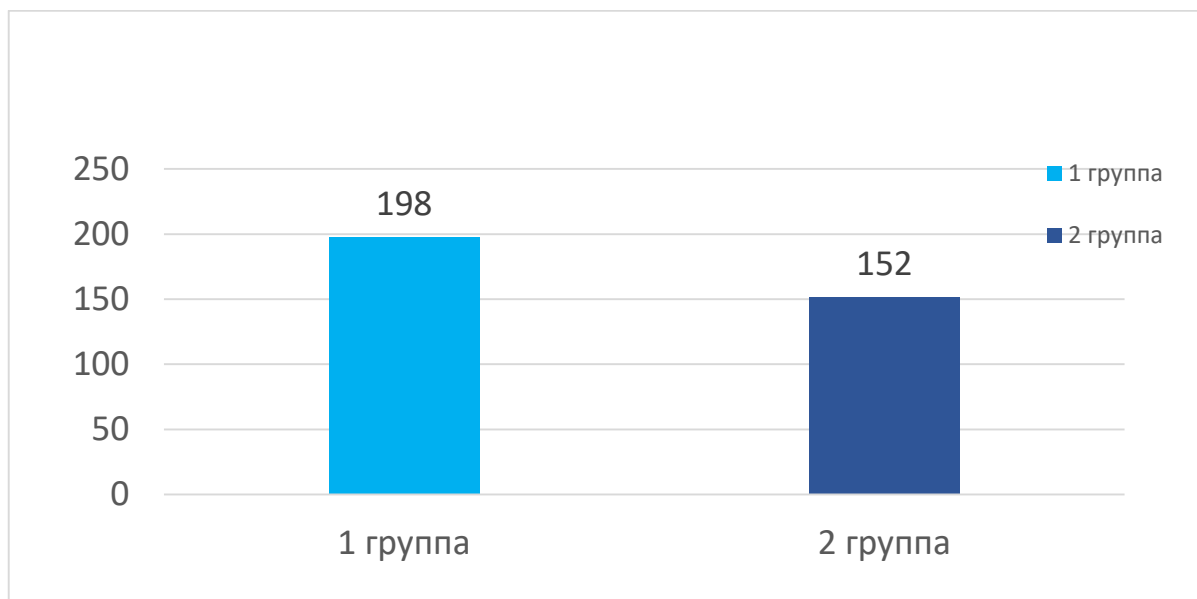


Рис.22 - Общий объем миоматозных узлов в группах, см³

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

Метод статистического анализа – критерий Фишера

Средний объем миоматозных узлов в первой группе составил $198 \pm 29,4$; во второй группе - $152 \pm 28,7$, следовательно, пациентки, забеременевшие после миомэктомии оказались с меньшим общим объемом миоматозных узлов, чем пациентки первой группы ($P < 0,05$).

Имея данные об объеме матки и общем объеме миоматозных узлов, мы рассчитали объем неизмененного миометрия (мышечный компонент). И сопоставили объем миоматозного компонента с мышечным (рис.23). 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.

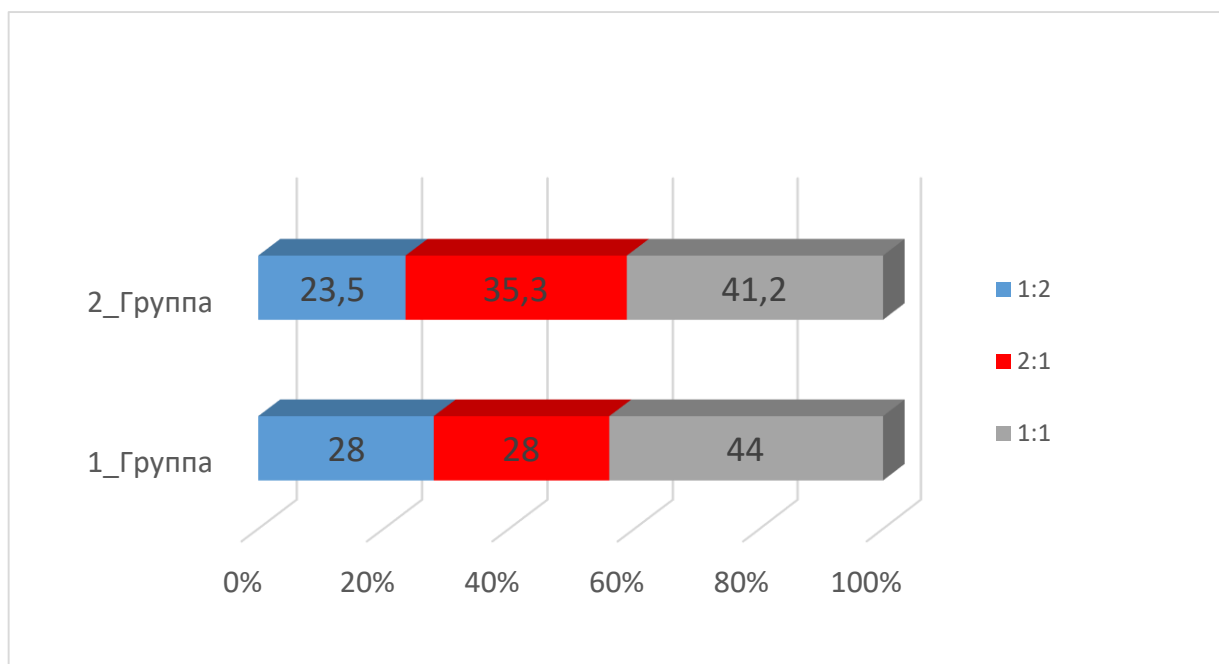


Рис.23 - Соотношение миоматозного и мышечного компонентов матки в исследуемых группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Соотношение 2:1 чаще встречалось во второй группе при наименьшем объеме узлов у этих пациенток, что можно объяснить преобладанием количества узлов во второй группе. То есть, несмотря на преобладание миоматозного компонента в матке у пациенток из второй группы, беременность после миомэктомии у них наступила.

Следовательно, можно сделать вывод, что реализация репродуктивной функции в виде наступления беременности после миомэктомии, не зависит от количества миоматозных узлов и преобладания в матке миоматозного компонента над мышечным.

На основании собственных исследований, мы попытались найти взаимосвязь между отдаленностью узловых образований от базального слоя эндометрия и репродуктивным прогнозом.

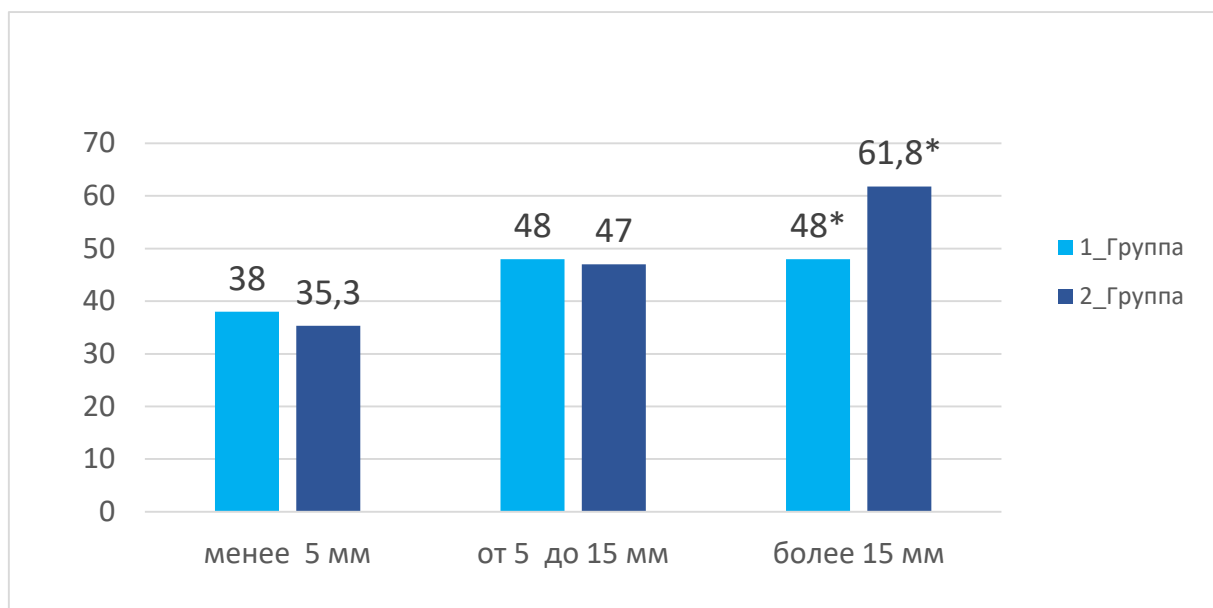


Рис.24 - Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия по группам, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Обращаясь к рисунку 24, понятно, что 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. Расстояние миоматозных узлов от базального слоя эндометрия от 5 до 15 мм встречалось с одинаковой частотой в обеих группах. Учитывая вышеприведенные данные, можно прийти к заключению, что отдаленность миоматозного узла более чем на 15 мм от базального слоя эндометрия, благоприятно влияет на положительный репродуктивный прогноз после миомэктомии.

Таким образом, по результатам эхографического обследования пациенток с миомой матки установлено, что на репродуктивное здоровье женщин неблагоприятное влияние оказывают следующие эхографические факторы: интерстицио-субсерозное - 62 % (в частности узлы 5 ого и 6 ого типа) расположение миоматозных узлов, их отдаленность от базального слоя эндометрия (менее 5 мм). Благоприятными факторами прогноза для реализации репродуктивной функции после миомэктомии является

субсерозное расположение миоматозных узлов «на ножке» (7ого типа) в дне матки, отдаленность их от базального слоя эндометрия более, чем на 15 мм. После миомэктомии достоверно чаще реализовать детородную функцию удалось пациенткам с наименьшим объемом миоматозных узлов (152 см³).

4.2. Результаты доплерометрии

В нашей работе существенная роль была отведена ультразвуковому исследованию миоматозных узлов с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК).

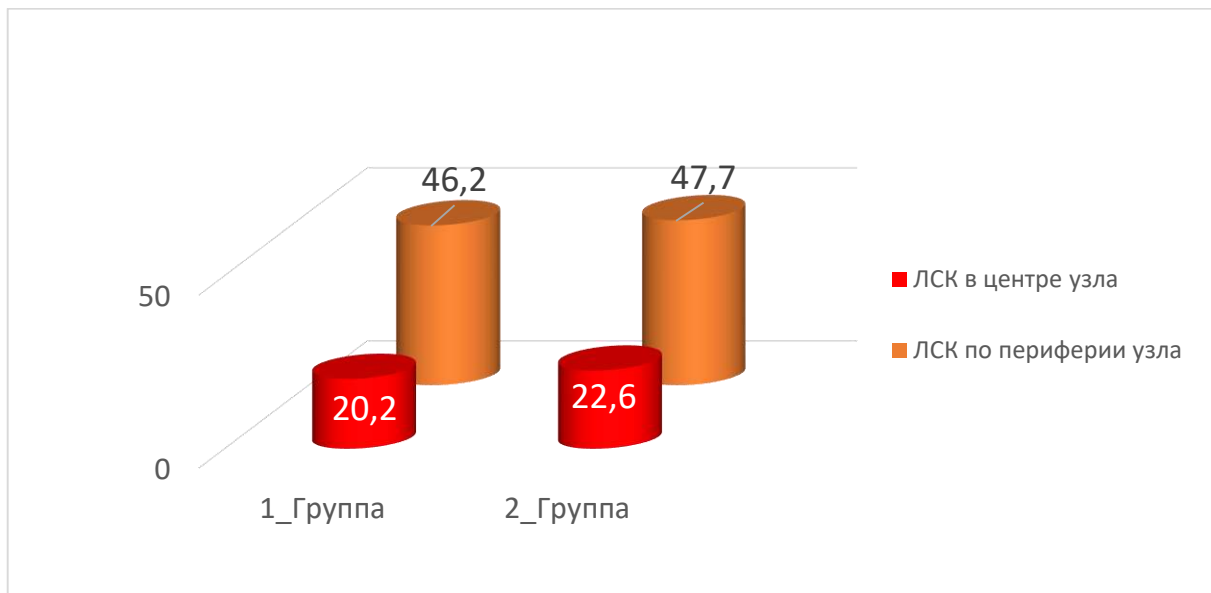


Рис.25 - Результаты доплерометрии миоматозных узлов (ЛСК), см/с

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

Метод статистического анализа – критерий Фишера

По результатам нашего исследования (рис.25) было установлено, что в обеих группах линейная скорость кровотока (ЛСК) по периферии узлов была выше, чем в центре узла. Достоверной разницы по ЛСК между группами нами выявлено не было. Степень васкуляризации больше зависела от размеров опухоли, нежели от ее локализации.

Таблица 4 - Среднее значение ЛСК в миоматозных узлах при доплерометрии

Группы Кровоток, см/с	I группа	II группа	Достоверность различий
ЛСК по периферии узла	46,2+/-2,7	47,7+/-2,1	P >0,1
ЛСК в центре узла	20,2+/-1,8	22,6+/-1,4	P>0,1

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

Метод статистического анализа – критерий Фишера

Средняя скорость кровотока (ЛСК) в миоматозных узлах представлена в таблице 4. Более высокая скорость кровотока по периферии узлов объясняется более частыми случаями выявления пролиферирующего типа миомы.

Оценивая особенности внутриопухолевого кровотока, следует заметить, что в центральной зоне миоматозных узлов значения индекса резистентности ниже по сравнению с периферической зоной (P <0,05) (рис.26).

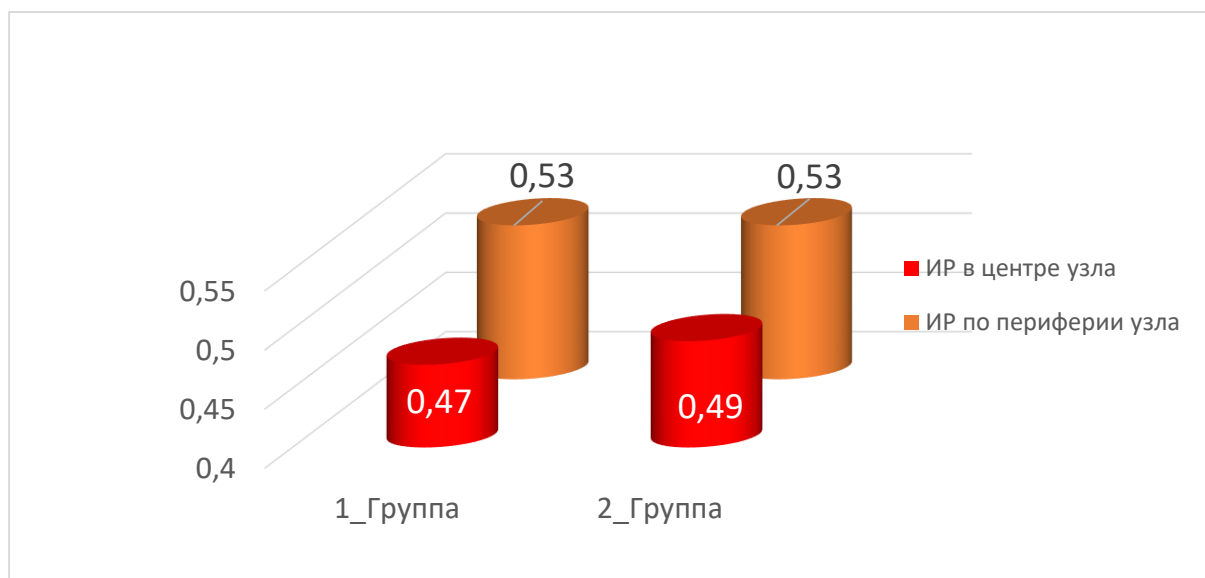


Рис.26 - Результаты доплерометрии миоматозных узлов (индекс резистентности) в группах

Метод статистического анализа – критерий Фишера

В случаях простой миомы матки чаще регистрировался единичный периферический кровоток, тогда как при пролиферирующем типе миоматозных узлов — интенсивный центральный и периферический внутриопухолевый кровоток. Нами не установлено достоверной зависимости степени васкуляризации миоматозных узлов от их топической локализации, а также связи результатов доплерометрии миоматозных узлов с бесплодием.

ГЛАВА V. ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Всем пациенткам в нашем исследовании по поводу бесплодия, ассоциируемого с миомой, было проведено оперативное лечение в объеме миомэктомии. Операция проводилась как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом (рис.27). Выбор операционного доступа и характер оперативного вмешательства зависел от многих факторов, и в каждом конкретном случае решение принималось в индивидуальном порядке, с учетом варианта роста и размеров миоматозных узлов, выраженности интерстициальной инвазии.

Лапаротомия при удалении миоматозных узлов проводилась чаще (62%), чем лапароскопическая миомэктомия (38%). В основном это было обусловлено большими размерами миомы, множественными узлами, выраженностью интрамурального компонента узлов, или, реже, наличием соматических заболеваний.

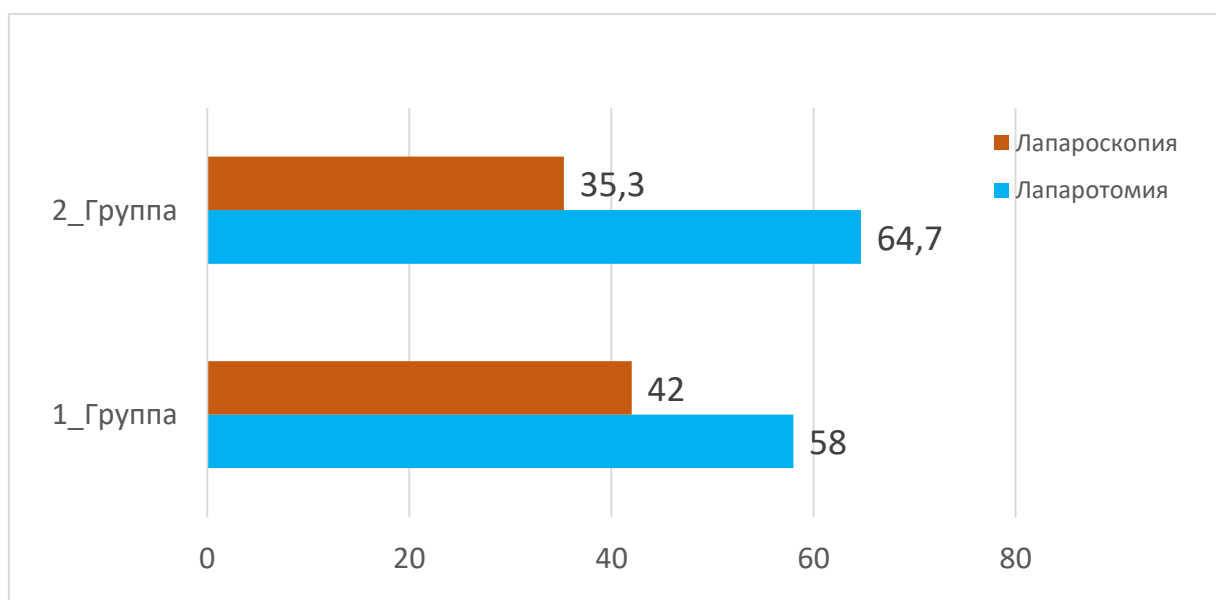


Рис.27 - Оперативный доступ при миомэктомии в группах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

В рисунке 27 представлено, что в обеих группах, в равных процентных соотношениях проводилась, как лапаротомия, так и лапароскопия. Во второй группе (забеременевшие после миомэктомии пациентки) – лапаротомия проводилась практически вдвое чаще, что связано с множественными миоматозными узлами у пациенток этой группы.

В нашем исследовании оперативное вмешательство проводилось, как при одиночных миоматозных узлах, так и при множественной миоме матки. У 51 пациентки (47,4%) в ходе выполнения операции был удален один миоматозный узел (рис.28). От двух до пяти миоматозных узлов и более встречались примерно в одинаковом процентном соотношении (16-18%).

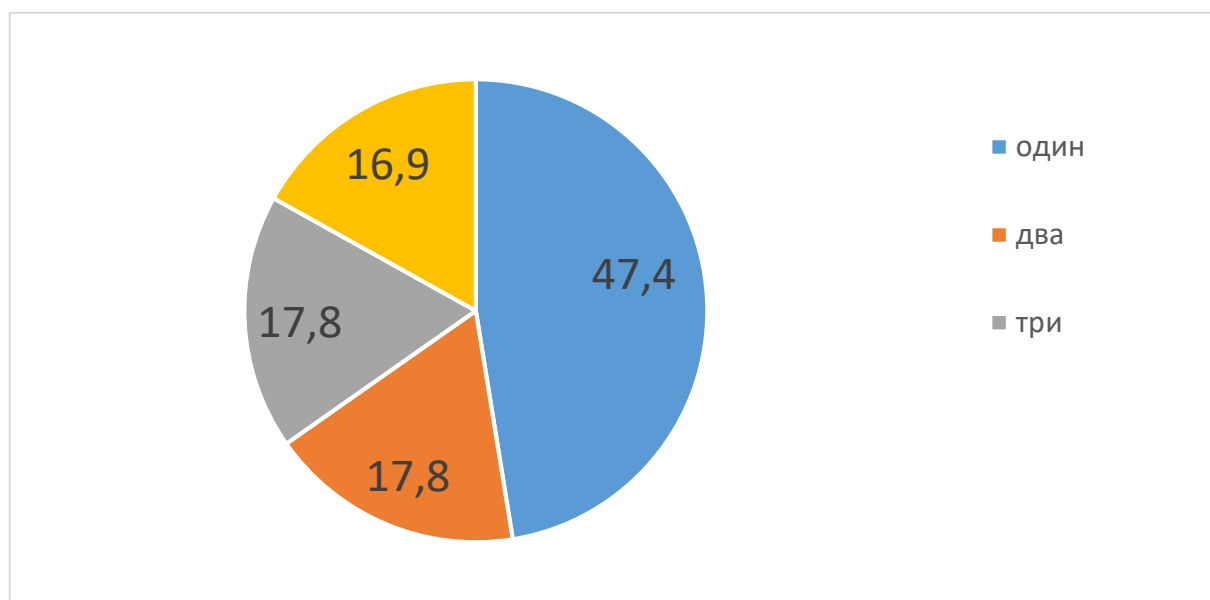


Рис.28 - Количество удаленных узлов при миомэктомии, %

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Сравнивая результаты миомэктомии (табл.5), следует отметить, что множественные миоматозные узлы (четыре и более) встречались с большей частотой во второй группе, чем в первой ($p < 0,05$).

**Таблица 5 - Количество удаленных узлов при миомэктомии
в группах, %**

Количество узлов	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 68)	Достоверность различий
один	25 (50± 0,07%)*	31 (46± 0,06 %)*	-
два	8 (16± 0,05%)	13 (19± 0,05%)	P<0,1
три	11(22± 0,06%)	10 (15± 0,04 %)	-
четыре и более	6 (12± 0,04 %)**	14 (21± 0,05 %)**	P < 0,05

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

* (p<0,1), ** (p <0,05) Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

Несмотря на то, что во второй группе (по сравнению с первой) в большем проценте случаев были обнаружены множественные узлы, это достоверно не повлияло на наступление беременности и сроки послеоперационной реабилитации.

При проведении оперативного вмешательства обязательно оценивался объем интраоперационной кровопотери. В основном, учитывая отсутствие осложнений во время миомэктомии и не большую продолжительность операции, кровопотеря не превышала 100-200 мл.

Всего было выполнено 118 операций. Из них 73 – лапаротомным доступом, 45 – лапароскопическим доступом. Достоверных различий по частоте проведенных лапаротомии и лапароскопии в группах не было.

Таблица 6 - Показатели интраоперационной кровопотери при лапаротомии по группам, %

Кровопотеря, мл	I группа Количество операций (n = 29)	II группа Количество операций (n = 44)	Достоверность различий
до 100	3 (10,3±0,06%)**	10 (22,7± 0,06%)**	P<0,05
до 200	11 (37,9±0,07%)*	19 (43,2±0,06%)*	P<0,1
до 300	7 (24,2±0,05%)	9 (20,4 ±0,05%)	-
до 400	5 (17,3±0,04%)	4 (9,2±0,03%)	-
более 500	3 (10,3±0,06 %)	2 (4,5±0,02%)	-

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

*(p<0,1), **(p <0,05)

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

Как видно из таблицы 6, интраоперационная кровопотеря при лапаротомии в обеих группах в наибольшем проценте случаев не превышала 200 мл. Во второй группе чаще встречалась кровопотеря до 100 мл (p<0,05). Достоверной разницы по кровопотере в интервале от 200 до 500 мл и более, в процентном соотношении между группами, нами выявлено не было.

Таблица 7 - Показатели интраоперационной кровопотери при лапароскопии по группам, %

Кровопотеря, мл	I группа Количество операций (n = 21)	II группа Количество операций (n = 24)	Достоверность различий
до 100	11 (52,4±0,13%)	13 (54,2±0,18 %)	-
до 200	7 (33,3± 0,15%)	8 (33,3 ±0,2%)	-
до 300	3 (14, ±30,2 %)	2 (8,3 ±0,1%)	-
до 400	-	1(4,2±0,1%)	-

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

При лапароскопии (табл.7) в большем проценте случаев кровопотеря во время операции не превышала 100 мл.

Длительность операции чаще не превышала 60 минут (рис.29). Лишь у 11 человек (9,3%) из 118 продолжительность миомэктомии составила от 90 минут и более, что было связано с большим количеством миоматозных узлов.

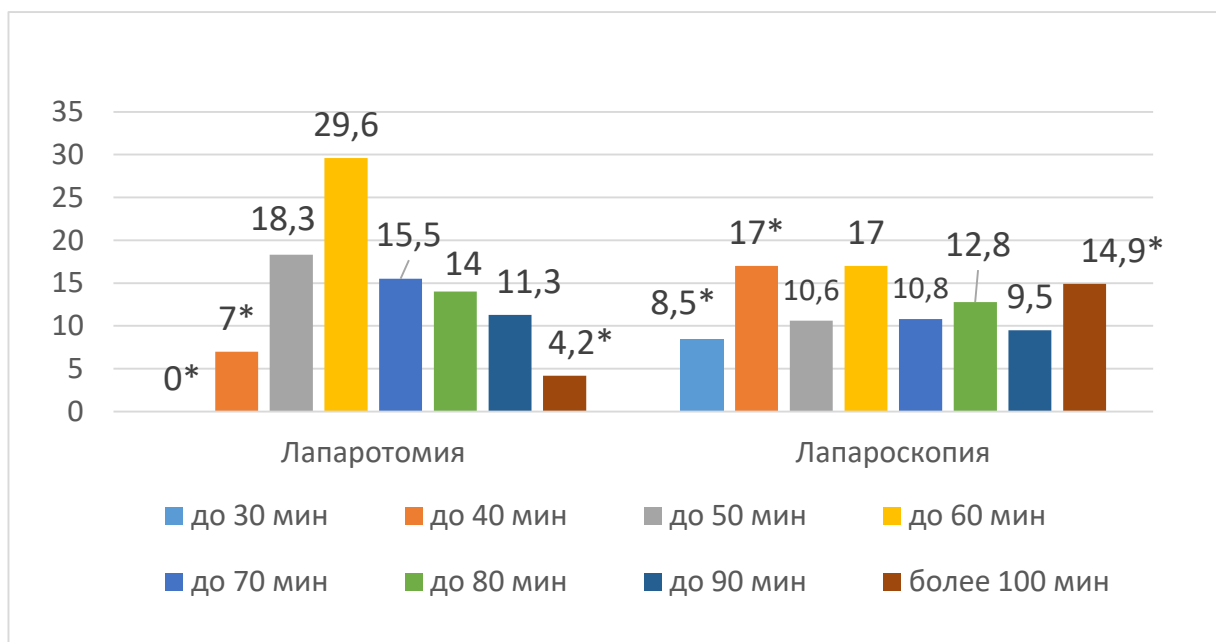


Рис.29 - Длительность миомэктомии при различных доступах, %

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

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Длительность лапароскопии в среднем составила от 40 до 60 минут (у 34 % пациенток). Лапаротомия длилась в среднем 60 минут (29,6 %) и 50 минут (19,3 %). Минимальная длительность операции миомэктомии, при применении лапароскопического доступа, составила 30 минут (8,5%). Итак, независимо от доступа длительность миомэктомии в большинстве случаев не превышала 60 минут.

Следовательно, нельзя говорить о преимуществе того или иного оперативного доступа, в том числе, применяемо ко времени, затраченном на оперативное вмешательство и по количеству кровопотери.

5.1. Гистологическое исследование миоматозных узлов после миомэктомии

При макроскопическом исследовании удаленные миоматозные узлы имели диаметр от 1,5 до 15 см., бело-розового, сероватого или телесного цвета, плотной или мягкой консистенции. У 28 (23,7%) пациенток определялись очаги вторичных изменений: участки некроза и гиалиноза, которые, как правило, локализовались в субсерозных узлах.

В 77 (65,2 %) наблюдениях, по данным гистологического исследования, была подтверждена простая лейомиома матки (обычная, классическая), которая была представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде единичных узлов(табл.8).

Таблица 8 - Гистотипы миомы матки у пациенток после миомэктомии (при гистологическом исследовании)

Гистотипы миомы матки	1 группа	2 группа	Достоверность различий
	(n=50)	(n=68)	
простая	33 (66±0,13 %)*	44 (64,7±0,12 %)*	P<0,1
клеточная	6 (12±0,14 %)	7 (10,3±0,2 %)	-
митотически активная (пролиферирующая)	11 (22± 0,14%)	17 (25±0,15 %)	-

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения *(p<0,1)
Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

В наших исследованиях простые лейомиомы, в основном были представлены субсерозными и интрамуральными узлами, с переплетающимися короткими пучками гладкомышечных клеток с выраженными прослойками зрелой соединительной ткани, с большим содержанием коллагеновых волокон.

У 13 (11 %) пациенток из 118 определялась клеточная форма лейомиомы матки. У 28 (23,8 %) больных была выявлена митотически активная миома матки (пролиферирующая форма).

Таким образом, на основании проведенного гистологического исследования установлено, что наиболее часто у пациенток в нашем исследовании встречалась простая форма миомы матки (65,2±0,2%). Ретроспективно оценивая диагностическую ценность метода эхографии с доплерометрией при выявлении морфологической формы миомы матки (простой и пролиферирующей) у пациенток репродуктивного возраста, основываясь на данных гистологического исследования, нами установлено, что специфичность эхографии составила – 89,18 ±0,2 %, чувствительность – 66,6±0,15%, диагностическая точность метода – 82,22±0,17%.

5.2. Репродуктивное здоровье пациенток и реабилитация после операции миомэктомии

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводился комплекс реабилитационных мероприятий, целью которого являлись формирование полноценного рубца (рубцов), профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение рецидива опухоли, восстановление метаболических и гормональных нарушений, репродуктивной и менструальной функции [13,40,54].

Показаниями к назначению в послеоперационном периоде агонистов ГнРГ (гонадотропин рилизинг гормонов) являлись наличие множественной миомы матки, а также ситуации, когда оперативное вмешательство сопровождалось вскрытием полости матки. Кроме того, учитывался гистологический вариант опухоли – наличие клеточной или митотически активной миомы также считали показанием к назначению гормональной терапии в связи с большей вероятностью рецидивов при данных гистологических вариантах миомы. У пациенток с единичными узлами лейомиомы без сопутствующих гинекологических заболеваний, а также в позднем репродуктивном возрасте данные препараты в схеме послеоперационной реабилитационной терапии не использовались.

С лечебно-восстановительной целью и с целью профилактики развития образования спаек, помимо активного ведения послеоперационного периода, проводился комплекс физиотерапевтических мероприятий, включавший курс низкочастотной магнитотерапии (50 Гц) в прерывистом режиме в количестве 10 процедур, лазеротерапии со 2 суток после операции в течение 8 дней.

В позднем послеоперационном периоде больным рекомендовалось предохранение от беременности в течение 9 месяцев, назначение гормональной терапии (эстроген-гестагенные препараты; агонисты ГнРГ) –

на 3 месяца с последующим назначением комбинированных оральных контрацептивов на 6 месяцев приема.

Уже на первом этапе восстановительной физиотерапии пациенткам рекомендовалось применять сочетанный (одновременный) электрофорез йода и цинка. По влиянию на стероидогенез эти микроэлементы являются синергистами, поскольку первый из них снижает избыточную продукцию эстрогенов в яичниках, а второй усиливает функциональную активность желтого тела. Кроме того, вводимые ионы цинка предупреждают замедленное заживление раны, потенциально возможное вследствие усиления ионами йода диссимиляционного процесса в зоне воздействия.

Таким образом, в послеоперационном периоде мы придерживались четкого алгоритма: назначали либо агонисты ГнРГ в течение 3 месяцев + комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение 6 месяцев, либо в течение 6-9 месяцев только КОК. При вскрытии полости матки или ушивании больших дефектов – контрацепция назначалась в течение 9 месяцев.

В случаях восстановления дефектов миометрия однорядными серозно-мышечными швами рекомендовали предохранение от беременности в течение 6 месяцев после лапароскопической миомэктомии, при послойном зашивании стенки матки двумя рядами швов — также на протяжении 6 мес. Выбор метода контрацепции после миомэктомии зависел от сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

Итак, 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 течении года после оперативного вмешательства и отмены КГК, мы оценивали реализацию репродуктивной функции естественным путем у исследуемых женщин.

После миомэктомии беременность наступила у 68 женщин, что соответствует 57,6 % от общего количества больных (118 пациенток). У 43 (62,7%) из них беременность наступила через 6-12 месяцев после операции, у 25 пациенток (37,3%) – через один, два года после оперативного вмешательства (рис.30).

Все пациентки забеременели естественным путем.

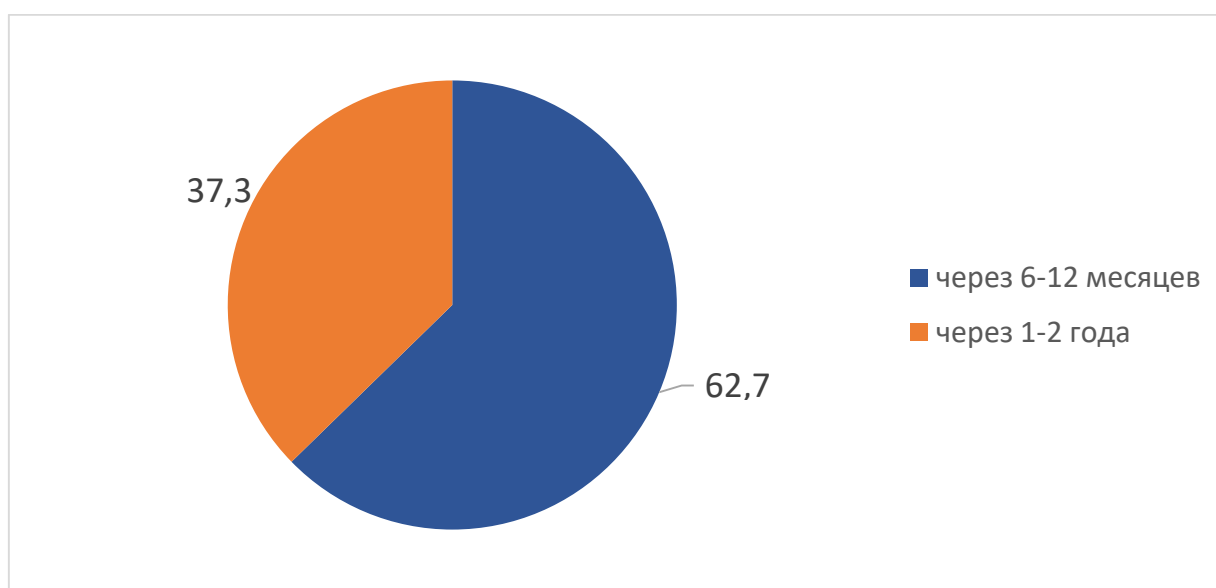


Рис.30 - Наступление беременности после миомэктомии, %

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Мы оценили также влияние типа миомы матки (простой или пролиферирующий) на наступление беременности после миомэктомии (рис.31).

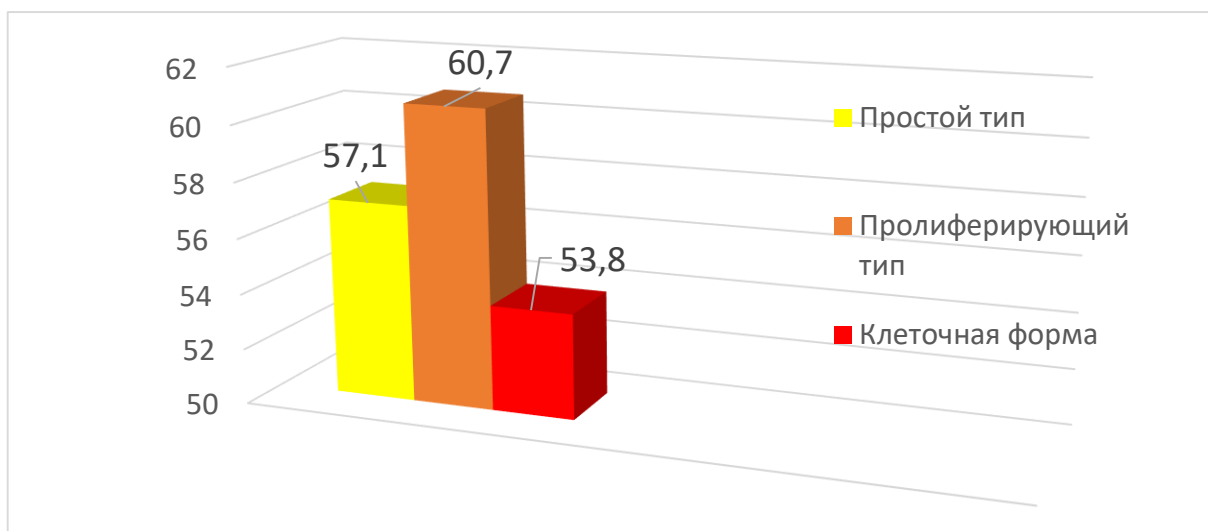


Рис.31 - Наступление беременности после миомэктомии, в зависимости от гистологического типа миомы матки, %

Метод статистического анализа - критерий χ^2

Анализируя вышеприведенную диаграмму, можно сделать вывод, что вне зависимости от типа миомы матки вероятность забеременеть после миомэктомии одинакова. У 60,7% пациенток (17 женщин из 28, всех выявленных с пролиферирующей формой миомы после миомэктомии и гистологического исследования) наступила беременность. И 57,1 % пациенток (44 пациентки) забеременели из 77 женщин (у кого был подтвержден простой тип миомы матки). 7 пациенток (53,8%) из 13 забеременели с гистологически подтвержденной клеточной формой миомы матки.

Оценивая исход беременности у женщин после миомэктомии, мы получили следующие результаты (рис.32). У 34 пациенток (79 %) беременность закончилась срочными родами, у 7 (16,3%) – преждевременными родами (от 32 до 37 недель).

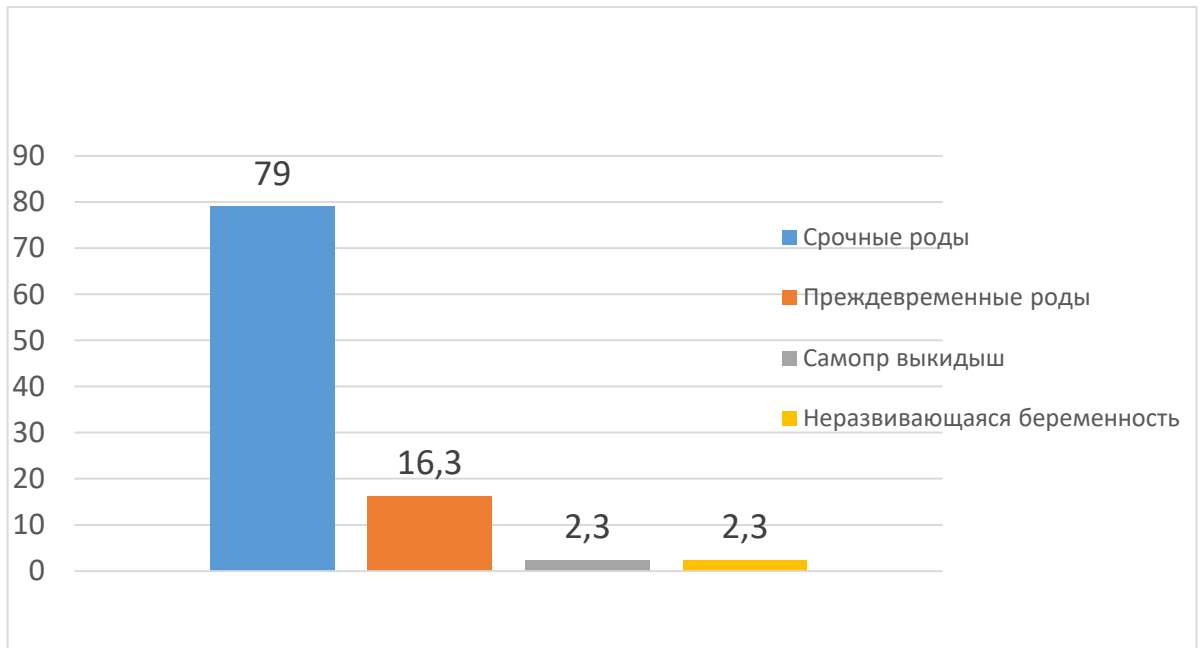


Рис.32 - Исход беременности у пациенток с миомой матки после миомэктомии, % Метод статистического анализа - критерий χ^2

У одной женщины (2,3%) произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 11 недель беременности, также у одной пациентки (2,3%) отмечен случай неразвивающейся беременности (в сроке 5-6 недель).

Итак, после миомэктомии в течение двух лет наблюдения беременность спонтанно наступила у 68 пациенток (58 % случаев) от общего числа пациентов (n=118); Из них - 44 пациентки (64,7 %) забеременели после лапаротомной миомэктомии и 24 (35,3 %) - после операции, выполненной лапароскопическим доступом ($p < 0,05$).

ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

6.1. Прогнозирование наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки после миомэктомии на основе анамнестических данных

Метод логистической регрессии позволяет оценить вероятность развития какого-либо бинарного исхода. В данном случае исходами являются наступление или не наступление беременности у женщин с бесплодием на фоне миомы матки после оперативного вмешательства.

Метод логистической регрессии подразумевает, что вероятность наступления беременности у женщины после оперативного вмешательства в общем виде рассчитывается на основании следующей формулы:

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

где, $pred$ – вероятность наступления беременности, e – число Эйлера ($\approx 2,71828$), y – значение, получаемое исходя из уравнения, которое строиться с помощью метода логистической регрессии.

Для оценки согласованности результатов построенных логистических уравнений и реальных данных использовались коэффициент детерминации и критерий согласия Хосмера-Лемешова. Результаты, полученные с помощью построенных моделей и реальные данные о наступлении беременности у пациенток, считались согласованными при уровне значимости $p > 0,05$.

Для построения уравнений логистической регрессии использовался метод пошагового включения предикторов уравнения с оценкой чувствительности,

специфичности и точности результатов прогнозирования наступления беременности у женщин 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). В качестве признаков-предикторов были использованы такие данные о пациентках как возраст, индекс массы тела, характеристика менструального цикла (регулярность, обильность и болезненность); наследственная предрасположенность к развитию миомы матки, наличие беременности в анамнезе, наличие сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и мочевыводящей системы), а также давность заболевания миомой, лечение миомы ранее, темпы роста миоматозных узлов и тип миомы (простая/пролиферирующая формы).

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:

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

Описание включенных в регрессионное уравнение признаков-предикторов приведено в таблице 9.

Таблица 9 - Описание включенных в регрессионное уравнение признаков-предикторов и их стандартизованные коэффициенты (Beta)

Переменная в уравнении	Признак-предиктор	Значение	Beta
V1	Возрастная группа 26-30 лет	Если возраст от 26 до 30 лет, то значение=1, иначе=0	2,528
V2	Возрастная группа 30-34 года	Если возраст от 30 до 34 лет, то значение=1, иначе=0	2,354
V3	Возрастная группа 35-40 лет	Если возраст от 35 до 40 лет, то значение=1, иначе=0	3,099
V4	Возраст, лет	Число лет	- 2,144
V5	ИМТ 20-25 кг/м ²	Если ИМТ от 20 до 25 кг/м ² , то значение=1, иначе=0	- 1,608
V6	ИМТ более 25 кг/м ²	Если ИМТ более 25 кг/м ² , то значение=1, иначе=0	- 0,090
V7	Регулярность менструального цикла	Если менструальный цикл регулярный, то значение=1, иначе=0	- 0,369
V8	Болезненность менструального цикла	Если менструальный цикл болезненный, то значение=1, иначе=0	- 0,848
V9	Миома матки у матери	Если миома матки была у матери, то значение=1, иначе=0	- 0,167
V10	Миома матки у кровных родственников (родных бабушек, теток, сестер)	Если миома матки была у кровных родственников, то значение=1, иначе=0	0,377
V11	Беременность в анамнезе	Если в анамнезе была беременность, то значение=1, иначе=0	- 2,129
V12	Перенесенный хламидиоз	Если в анамнезе был хламидиоз, то значение=1, иначе=0	- 0,866
V13	Перенесенный трихомониаз	Если в анамнезе был трихомониаз, то значение=1, иначе=0	0,766

V14	Перенесенный герпес	Если в анамнезе был герпес, то значение=1, иначе=0	0,002
V15	Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы	Если имеется заболевание сердечно-сосудистой системы, то значение=1, иначе=0	- 1,743
V16	Наличие заболеваний органов дыхания	Если имеется заболевание органов дыхания, то значение=1, иначе=0	0,929
V17	Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта	Если имеется заболевание желудочно-кишечного тракта, то значение=1, иначе=0	- 0,258
V18	Наличие заболеваний эндокринной системы	Если имеется заболевание эндокринной системы, то значение=1, иначе=0	1,019
V19	Наличие анемии	Если имеется анемия, то значение=1, иначе=0	0,635
V20	Наличие заболеваний почек	Если имеются заболевания почек, то значение=1, иначе=0	- 1,917
V21	Давность заболевания миомой от 1 года до 2 лет	Если давность заболевания миомой составляет от 1 года до 2 лет, то значение=1, иначе=0	- 2,166
V22	Давность заболевания миомой от 2 до 3 лет	Если давность заболевания миомой составляет от 2 до 3 лет, то значение=1, иначе=0	- 0,129
V23	Давность заболевания миомой от 3 до 5 лет	Если давность заболевания миомой составляет от 3 до 3 лет, то значение=1, иначе=0	- 1,477
V24	Давность заболевания миомой более 5 лет	Если давность заболевания миомой составляет более 5 лет, то значение=1, иначе=0	1,964
V25	Умеренный рост миоматозных узлов	Если рост миоматозных узлов умеренный, то значение=1, иначе=0	- 1,512
V26	Быстрый рост миоматозных узлов	Если рост миоматозных узлов быстрый, то значение=1, иначе=0	- 1,744
V27	Пролиферирующий вариант миомы матки	Если миома матки пролиферирующего варианта, то значение=1, иначе (простой тип)=0	2,039
V28	Лечение миомы ранее	Если ранее осуществлялось лечение миомы, то значение=1, иначе=0	- 2,211

Использование полученного уравнения заключается в выборе значений переменных на основании правил, приведенных в таблице 1 и расчете значения y . 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.

Коэффициент конкордации предложенной анамнестической модели составил $R^2=0,623$, статистическая значимость по критерию согласия Хосмера-Лемешова составила $p=0,905$. Также необходимо отметить, что чувствительность анамнестической модели составила 0,82 [0,71; 0,89], специфичность – 0,79 [0,65; 0,88], а точность – 0,81 [0,76; 0,83].

На основании значений стандартизованных коэффициентов в качестве наиболее значимых предикторов можно отметить такие как возраст пациентки, наличие беременности в анамнезе, давность заболевания миомой, вариант миомы (простая/пролиферирующая), лечение миомы матки ранее и наличие заболеваний почек в анамнезе.

Пример 1. Обратилась пациентка, 34 года, номер анкеты 12. У пациентки были собраны необходимые анамнестические данные и произведен расчет значения y :

$$\begin{aligned}
y = & 10,527 + 5,510 \times 0 + 6,304 \times 1 + 11,604 \times 0 - 0,397 \times 34 - 1,630 \times 0 \\
& - 0,100 \times 0 - 0,339 \times 1 - 0,644 \times 1 - 0,155 \times 0 + 0,410 \times 0 \\
& - 1,673 \times 1 - 1,142 \times 0 + 1,148 \times 0 + 24,294 \times 0 - 3,241 \times 0 \\
& + 2,330 \times 0 - 0,209 \times 1 + 5,271 \times 0 + 0,861 \times 0 - 2,610 \times 0 \\
& - 2,634 \times 0 - 0,130 \times 0 - 1,614 \times 0 + 2,277 \times 0 - 2,183 \times 1 \\
& - 3,335 \times 0 + 2,617 \times 0 - 2,260 \times 0 = -1,715
\end{aligned}$$

Далее рассчитываем значение *pred*:

$$pred = \frac{1}{1+e^{1.715}} = 0,153,$$

Вероятность наступления беременности после перенесенной операции составляет 0,153, а вероятность того, что беременность не наступит – 0,847. Так как значение *pred* меньше 0,5, то женщина относится в группу с низкой вероятностью беременности после миомэктомии.

Пример 2. Обратилась пациентка, 30 лет, номер анкеты 31. После сбора необходимых анамнестических данных производится расчет значения *y*:

$$\begin{aligned}
y = & 10,527 + 5,510 \times 0 + 6,304 \times 1 + 11,604 \times 0 - 0,397 \times 30 - 1,630 \times 0 \\
& - 0,100 \times 1 - 0,339 \times 0 - 0,644 \times 0 - 0,155 \times 0 + 0,410 \times 0 \\
& - 1,673 \times 1 - 1,142 \times 0 + 1,148 \times 0 + 24,294 \times 0 - 3,241 \times 1 \\
& + 2,330 \times 0 - 0,209 \times 0 + 5,271 \times 0 + 0,861 \times 1 - 2,610 \times 0 \\
& - 2,634 \times 0 - 0,130 \times 0 - 1,614 \times 0 + 2,277 \times 1 - 2,183 \times 1 \\
& - 3,335 \times 0 + 2,617 \times 1 - 2,260 \times 1 = 1,219
\end{aligned}$$

Далее рассчитываем значение *pred*:

$$pred = \frac{1}{1+e^{-1,219}} = 0,772,$$

Вероятность наступления беременности после перенесенной операции составляет 0,772, а вероятность того, что беременность не наступит – 0,228. Так как значение $pred$ больше 0,5, то женщина относится в группу с высокой вероятностью беременности после миомэктомии.

6.2. Прогнозирование наступления беременности после оперативного вмешательства по поводу миомы матки на основе клинко-диагностических данных.

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). В качестве признаков-предикторов были использованы такие данные о пациентках как размеры матки (длина, ширина, толщина), объем и форма матки, количество миоматозных узлов, характер их роста и локализация, соотношение миоматозного и мышечного компонентов, общий объем миоматозных узлов, отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия, состояние кровотока по периферии и в центре миоматозного узла, вид оперативного вмешательства и доступ, количество удаленных узлов во время операции, интраоперационная кровопотеря и длительность операции.

По результатам построения регрессионной модели для прогнозирования наступления беременности у женщин с бесплодием после оперативного вмешательства по поводу миомы матки на основании клинко-диагностических данных было получено следующее уравнение:

$$y = -1486,168 + 9,549 \times V1 + 2,118 \times V2 + 8,270 \times V3 - 0,967 \times V4 + 286,481 \times V5 + 507,559 \times V6 + 596,189 \times V7 + 416,154 \times V8 + 843,307 \times V9 - 107,296 \times V10 + 491,101 \times V11 + 59,094 \times V12 + 493,236 \times V13 + 20,465 \times V14 - 396,841 \times V15 + 705,463 \times V16 -$$

$$\begin{aligned}
& 405,118 \times V17 + 237,645 \times V18 - 85,455 \times V19 - 880,531 \times V20 - \\
& 22,558 \times V21 + 120,545 \times V22 - 0,141 \times V23 + 332,160 \times V24 - \\
& 281,106 \times V25 - 388,036V \times 26 - 780,806 \times V27 + 6,516 \times V28 + \\
& 425,224 \times V29 - 7,963 \times V30 - 541,298 \times V31 - 162,389 \times V32 - \\
& 356,376 \times V33 - 843,068 \times V34 - 156,662 \times V35 + 569,725 \times V36 + \\
& 517,506 \times V37 + 475,410 \times V38 + 296,574 \times V39 - 236,096 \times V40 + \\
& 394,342 \times V41 + 445,253 \times V42 + 221,626 \times V43 + 117,059 \times V44 - \\
& 199,252 \times V45 + 550,549 \times V46.
\end{aligned}$$

Описание включенных в диагностическое регрессионное уравнение признаков-предикторов приведено в таблице 10.

Таблица 10 - Описание включенных в диагностическое регрессионное уравнение признаков-предикторов и их стандартизованные коэффициенты (Beta)

Переменная в уравнении	Признак-предиктор	Значение	Beta
V1	Длина матки	Длина матки, мм	0,032
V2	Ширина матки	Ширина матки, мм	0,010
V3	Передне-задний размер матки	Передне-задний размер матки, мм	0,040
V4	Объем матки	Объем матки, см ³	- 0,018
V5	Форма матки шаровидная	Если форма матки шаровидная, то значение=1, иначе=0	0,047
V6	Форма матки неправильная	Если форма матки неправильная, то значение=1, иначе=0	0,023
V7	Два миоматозных узла	Если два миоматозных узла, то значение=1, иначе=0	0,026
V8	От 3 до 5 миоматозных узлов	Если от 3 до 5 миоматозных узлов, то значение=1, иначе=0	0,013

V9	Более 5 миоматозных узлов	Если более 5 миоматозных узлов, то значение=1, иначе=0	0,033
V10	Интрамуральный рост миоматозных узлов	Если узлы с интрамуральным ростом, то значение=1, иначе=0	- 0,009
V11	Субсерозный рост миоматозных узлов «на ножке»	Если узлы имеют субсерозный рост «на ножке», то значение=1, иначе=0	0,023
V12	Интрамуральный рост миоматозных узлов, контактирующий с эндометрием	Если узлы имеют интрамуральный рост и контактируют с эндометрием, то значение=1, иначе=0	0,003
V13	Интерстицио-субсерозный рост миоматозных узлов	Если узлы имеют интерстицио-субсерозный рост, то значение=1, иначе=0	0,042
V14	Миоматозные узлы на передней стенке матки	Если на передней стенке имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	0,006
V15	Миоматозные узлы на задней стенке матки	Если на задней стенке имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	- 0,042
V16	Миоматозные узлы в области перешейка	Если в области перешейка имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	0,035
V17	Миоматозные узлы в области дна матки	Если в области дна матки имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	- 0,045
V18	Миоматозные узлы на левой боковой стенке	Если на левой боковой стенке имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	0,040
V19	Миоматозные узлы на правой боковой стенке	Если на правой боковой стенке имеются миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	- 0,016
V20	Интралигаментарные миоматозные узлы	Если имеются интралигаментарные миоматозные узлы, то значение=1, иначе=0	- 0,038
V21	Соотношение миоматозного и мышечного компонентов 2:1	Если, соотношение миоматозного и мышечного компонентов составляет 2:1, то значение=1, иначе=0	- 0,005

V22	Соотношение миоматозного и мышечного компонентов 1:1	Если, соотношение миоматозного и мышечного компонентов составляет 1:1, то значение=1, иначе=0	0,018
V23	Общий объем миоматозных узлов	Общий объем миоматозных узлов, см ³	- 0,012
V24	Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия менее 5 мм	Если, имеются узлы, отдаленность которых от базального слоя эндометрия составляет менее 5 мм, то значение=1, иначе=0	0,026
V25	Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия от 5 до 15 мм	Если, имеются узлы, отдаленность которых от базального слоя эндометрия составляет от 5 до 15 мм, то значение=1, иначе=0	- 0,020
V26	Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия более 15 мм	Если, имеются узлы, отдаленность которых от базального слоя эндометрия составляет более 15 мм, то значение=1, иначе=0	- 0,021
V27	Индекс резистентности сосудов по периферии миоматозного узла	Индекс резистентности сосудов по периферии миоматозного узла	- 0,032
V28	Линейная скорость кровотока по периферии миоматозного узла	Линейная скорость кровотока по периферии миоматозного узла, см/с	0,037
V29	Индекс резистентности сосудов в центре миоматозного узла	Индекс резистентности сосудов в центре миоматозного узла	0,030
V30	Линейная скорость кровотока в центре миоматозного узла	Линейная скорость кровотока в центре миоматозного узла, см/с	- 0,200
V31	Лапароскопическое оперативное вмешательство	Если, выполнялась лапароскопическая операция, то значение=1, иначе=0	- 0,048

V32	Два удаленных миоматозных узла	Если, в процессе операции удалено 2 миоматозных узла, то значение=1, иначе=0	- 0,006
V33	Три удаленных миоматозных узла	Если, в процессе операции удалено 3 миоматозных узла, то значение=1, иначе=0	- 0,011
V34	Четыре и более удаленных миоматозных узла	Если, в процессе операции удалено 4 и более миоматозных узлов, то значение=1, иначе=0	- 0,033
V35	Интраоперационная кровопотеря от 100 до 200 мл	Если, интраоперационная кровопотеря составляет от 100 до 200 мл, то значение=1, иначе=0	- 0,015
V36	Интраоперационная кровопотеря от 200 до 300 мл	Если, интраоперационная кровопотеря составляет от 200 до 300 мл, то значение=1, иначе=0	0,042
V37	Интраоперационная кровопотеря от 300 до 400 мл	Если, интраоперационная кровопотеря составляет от 300 до 400 мл, то значение=1, иначе=0	0,044
V38	Интраоперационная кровопотеря от 400 до 500 мл	Если, интраоперационная кровопотеря составляет от 400 до 500 мл, то значение=1, иначе=0	0,034
V39	Интраоперационная кровопотеря более 500 мл	Если, интраоперационная кровопотеря составляет более 500 мл, то значение=1, иначе=0	0,013
V40	Длительность операции от 30 до 40 минут	Если, длительность операции составляет от 30 до 40 минут, то значение=1, иначе=0	- 0,030
V41	Длительность операции от 40 до 50 минут	Если, длительность операции составляет от 40 до 50 минут, то значение=1, иначе=0	0,034
V42	Длительность операции от 50 до 60 минут	Если, длительность операции составляет от 50 до 60 минут, то значение=1, иначе=0	0,036
V43	Длительность операции от 60 до 70 минут	Если, длительность операции составляет от 60 до 70 минут, то значение=1, иначе=0	0,021
V44	Длительность операции от 70 до 80 минут	Если, длительность операции составляет от 70 до 80 минут, то значение=1, иначе=0	0,017

V45	Длительность операции от 80 до 90 минут	Если, длительность операции составляет от 80 до 90 минут, то значение=1, иначе=0	- 0,015
V46	Длительность операции более 90 минут	Если, длительность операции составляет более 90 минут, то значение=1, иначе=0	0,031

Использование полученного уравнения также заключается в выборе значений переменных на основании правил, приведенных в таблице 2 и расчете значения y , которое используется для определения вероятности наступления беременности после оперативного вмешательства по поводу миомы матки с использованием формулы:

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

Коэффициент конкордации предложенной анамнестической модели составил $R^2=0,948$, статистическая значимость по критерию согласия Хосмера-Лемешова составила $p=1,000$. Также необходимо отметить, что чувствительность диагностической модели составила 0,97 [0,90; 0,99], специфичность – 0,92 [0,81; 0,97], а точность – 0,95 [0,91; 0,96].

На основании значений стандартизованных коэффициентов в качестве наиболее значимых предикторов можно отметить такие как интраоперационная кровопотеря, вид оперативного вмешательства, локализация и характер роста миоматозных узлов, а также форма матки и размеры матки (в частности передне - задний размер).

Пример 1. Обратилась пациентка, 34 года, номер анкеты 12. Пациентке были проведены все необходимые методы диагностики и произведен расчет значения y :

$$y = -1486,168 + 9,549 \times 55 + 2,118 \times 54 + 8,270 \times 49 - 0,967 \times 66 + 286,481 \times 0 + 507,559 \times 1 + 596,189 \times 1 + 416,154 \times 0 + 843,307 \times 0 -$$

$$\begin{aligned}
& 107,296 \times 1 + 491,101 \times 1 + 59,094 \times 0 + 493,236 \times 0 + 20,465 \times 1 - \\
& 396,841 \times 0 + 705,463 \times 0 - 405,118 \times 0 + 237,645 \times 0 - 85,455 \times 0 - \\
& 880,531 \times 0 - 22,558 \times 1 + 120,545 \times 0 - 0,141 \times 221 + 332,160 \times 1 - \\
& 281,106 \times 0 - 388,036 \times 1 - 780,806 \times 0,57 + 6,516 \times 40 + 425,224 \times \\
& 0,51 - 7,963 \times 22 - 541,298 \times 0 - 162,389 \times 1 - 356,376 \times 0 - \\
& 843,068 \times 0 - 156,662 \times 1 + 569,725 \times 0 + 517,506 \times 0 + 475,410 \times 0 + \\
& 296,574 \times 0 - 236,096 \times 0 + 394,342 \times 0 + 445,253 \times 1 + 221,626 \times 0 + \\
& 117,059 \times 0 - 199,252 \times 0 + 550,549 \times 0 = 876,69.
\end{aligned}$$

Далее рассчитываем значение *pred*:

$$pred = \frac{1}{1 + e^{-876,69}} = 0,999,$$

Вероятность наступления беременности после перенесенной операции составляет 0,999, а вероятность того, что беременность не наступит – 0,001. Так как значение *pred* больше 0,5, то женщина относится в группу с высокой вероятностью беременности после миомэктомии.

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 лечебно-диагностических процедур и оперативных вмешательств.

ГЛАВА VII. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МИОМОЙ МАТКИ

Для изучения значимых факторов риска (клинико-anamнестических), оказывающих негативное влияние на репродуктивную функцию у пациенток с миомой матки, все обследованные женщины были разделены на 2 группы: I группа – женщины, у которых после миомэктомии беременность не наступила (n=50), II группа – женщины, у которых после миомэктомии наступила беременность (n=68).

Результаты оценки влияния возраста на наступление беременности после миомэктомии представлены в таблице 11.

**Таблица 11 - Связь возраста пациенток и наступления беременности
после миомэктомии**

Возрастные группы	I группа, n=50 абс., %	II группа, n=68 абс., %	Относительный риск, уровень значимости
до 25 лет	5* 10,0%	2* 2,9%	1,76 [1,04; 2,96] p=0,032
26-30 лет	13 26,0%	13 19,1%	1,24 [0,78; 1,96] p=0,352
30-34 года	20* 40,0%	9* 13,3%	2,05 [1,39; 2,99] p<0,001
35-40 лет	12 24,0%	44 64,7%	0,34 [0,20; 0,60] p<0,001

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

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

По результатам вышеприведенной таблицы возраст пациенток менее 25 лет и от 30 до 34 лет является статистически значимым и повышает риск отсутствия беременности после миомэктомии. А возраст от 35 до 40 лет наоборот, снижают риск неблагоприятного исхода планирования беременности после оперативного вмешательства.

Следующим фактором, влияющим на репродуктивное здоровье женщины, является индекс массы тела (табл.12).

Таблица 12 - Связь ИМТ и наступления беременности после миомэктомии

ИМТ	I группа, n=50 абс., %	II группа, n=68 абс., %	Относительный риск, уровень значимости
Менее 20 кг/м ²	6 12,0%	8 11,8%	1,01 [0,53; 1,93] p=0,969
От 20 до 25 кг/м ²	37* 74,0%	36* 52,9%	1,75 [1,05; 2,92] p=0,031
Более 25 кг/м ²	7 14,0%	24 35,3%	0,47 [0,23; 0,90] p=0,025

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

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

Оценивая результаты расчета относительного риска в таблице 12, можно сделать вывод, что ИМТ от 20 до 25 кг/м² статистически значимо увеличивает риск не наступления беременности после операции миомэктомии. А пациентки с весом более 25 кг/м² имеют больше шансов забеременеть.

Обращаясь к таблице 13, можно оценить связь болезненной менструации и наступления беременности после миомэктомии.

Таблица 13 - Связь болезненности менструального цикла в анамнезе и наступления беременности после миомэктомии

Болезненность	I группа, n=50 абс., %	II группа, n=68 абс., %	Относительный риск, уровень значимости
Болезненный	24* 48,0%	17* 25,0%	1,73 [1,16; 2,60] p=0,007
Безболезненный	26 52,0%	51 75,0%	0,58 [0,38; 0,87] p=0,007

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

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

По результатам вышеприведенной таблицы, болезненные менструации у пациенток с миомой матки статистически значимо повышают риск отсутствия беременности после миомэктомии, а есть являются значимым фактором риска при планировании беременности.

Таблица 14 - Связь давности заболевания миомой и наступления беременности после миомэктомии

Давность заболевания	I группа, n=50 абс., %	II группа, n=68 абс., %	Относительный риск, уровень значимости
До 1 года	14* 28,0%	8* 11,8%	1,70 [1,13; 2,55] p=0,011
До 2 лет	11* 22,0%	7* 10,3%	1,56 [1,01; 2,44] p=0,047
До 3 лет	10 20,0%	15 22,1%	0,93 [0,55; 1,59] p=0,790
До 5 лет	11	19	0,83 [0,49; 1,40]

	22,0%	27,9%	p=0,480
Более 5 лет	4	19	0,36 [0,14; 0,90]
	8,0%	27,9%	p=0,028

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

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2)

При анализе длительности заболевания миомой матки у пациенток в исследуемых группах (таблица 14), используя статистические расчеты, выявлено, что давность заболевания 1-2 года повышает риск отсутствия беременности после миомэктомии. В то время, как длительность заболевания миомой матки более 5 лет, наоборот, снижает риск неблагоприятного исхода.

Значимыми факторами риска, оказывающими негативное влияние на репродуктивный прогноз у пациенток с миомой матки, являются: возраст пациенток от 20 до 25 лет, от 30 до 34 лет. А также: индекс массы тела от 20 до 25 кг/м², болезненные менструации, давность заболевания миомой матки менее 1 – 2 лет.

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

ГЛАВА VIII. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с целями и задачами исследования мы изучили клинико-анамнестические данные и состояние репродуктивного здоровья 118 женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки.

Всем исследуемым, после ультразвукового исследования с использованием Допплеровского цветного картирования, была произведена миомэктомия лапаротомным или лапароскопическим доступом в зависимости от размеров и количества узлов с последующим гистологическим исследованием операционного материала. В течении двух лет после оперативного вмешательства, мы оценивали реализацию репродуктивной функции у исследуемых женщин, в результате чего были сформированы две группы.

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 миомэктомии (n=68).

Возраст обследованных варьировал от 20 до 40 лет, однако большинство из них составляли пациентки в возрасте от 35 до 40 лет (47,5%) и в возрасте от 25 до 35 лет (46,6%). Средний возраст обследуемых женщин в группах достоверно не отличался и составил $33,9 \pm 0,4$ лет.

В обеих группах большинство пациенток было старше 35 лет, в то же время в первой группе достоверно чаще встречались молодые женщины от 20 до 25 лет ($p < 0,05$). Это лишний раз доказывает, что в настоящее время миома все чаще встречается в более молодом возрасте, при этом имеет быстрое прогрессирующее течение, является одной из причин бесплодия и требует своевременного оперативного лечения (миомэктомии) для благополучного осуществления репродуктивной функции. Несмотря на большее количество пациенток в возрасте до 25 лет в первой группе, у

которых вероятнее лучше овариальный резерв по сравнению с обследуемыми женщинами из второй группы (пациентки, у которых после миомэктомии наступила беременность), забеременеть после оперативного вмешательства в течение двух лет им не удалось.

Избыточная масса тела в сочетании с гиподинамией и высокой частотой психоэмоциональных стрессов является фактором риска развития миомы матки [33]. Рассчитывая ИМТ (индекс массы тела), мы получили следующие результаты. Индекс массы тела более 25 зафиксирован у 26,3% пациенток. То есть каждая четвертая женщина страдала избыточной массой тела. Во второй группе с ожирением (ИМТ > 25) оказалась каждая третья пациентка (29,4%). Достоверно чаще пациентки с нормальной массой тела встречались в первой группе по сравнению со второй ($p < 0.05$). В первой группе ИМТ > 25 оказался у 22 % обследуемых.

Достаточно у большой доли пациенток в нашем исследовании отмечались аномальные маточные кровотечения в виде обильной менструации, приводящие к анемии (40,7±0,2%). Умеренные менструации наблюдались у 69 женщин, что составило только 58±0,17% от общего количества пациенток. И лишь в 0,8±0,01 % случаев отмечались скудные менструации. При сборе анамнеза выяснилось, что большее количество пациенток с обильной менструацией встречались во второй группе (44,1±0,2%). За норму считали безболезненную, ежемесячную менструацию, не превышающую по длительности 7 дней, с общим объемом кровопотери за сутки не более 80 мл (не более 2-3 прокладок за день). При объеме кровопотери за сутки более или = 80 мл (частая смена прокладок, каждые 2 часа), со сгустками – менструацию считали обильной, что также подтверждалось возникающей анемией. Скудными называли менструации, в течение которых выделялось менее 50 мл крови [208].

Жалобы на болезненные менструации (дисменорею) имели место у 41(34,7%) женщин. Все они отмечали прогрессирующие боли внизу живота

выраженной интенсивности перед менструацией и в ее первые дни, сопровождающиеся вегетативными расстройствами (лабильность артериального давления, пульса, тахикардия, потливость, бессонница), а также перименструальными кровяными выделениями из половых путей. Болевой синдром встречался чаще в первой группе ($p < 0,05$). Практически все пациентки первой группы отмечали прогрессирование интенсивности и длительности болевого синдрома по мере увеличения продолжительности заболевания.

Следовательно, можно сделать вывод, что обильность и ацикличность менструального цикла, безусловно, часто являются клиническим проявлением миомы матки, но не влияют на репродуктивный прогноз после миомэктомии. А болезненность менструации, вызванная натяжением связочного аппарата матки, растяжением ее брюшинного покрова, а также давлением растущей опухоли на окружающие ткани, скорее всего, не позволяет в полной мере восстановиться для осуществления репродуктивной функции, по крайней мере в ближайший год, полтора после миомэктомии.

Особое значение среди факторов риска принадлежит роли наследственности в возникновении миомы матки. Наследственная предрасположенность имеет мультифакторную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов. При этом необходимо подчеркнуть, что при возникновении заболевания в молодом возрасте наследственная предрасположенность значительно выше.

В первой группе - доброкачественные заболевания матки у матери встречаются достоверно чаще (26%), чем у пациенток второй группы (10,2%) ($p < 0,05$). При изучении семейного анамнеза обследованных пациенток было установлено, что близкие родственницы у 35 (29,6%) пациенток страдали доброкачественными (гормонозависимыми)

опухолевыми заболеваниями матки (19 пациенток из первой группы (16%) и 12 пациенток из второй группы (10%)).

Отягощенная наследственность играет существенную роль в развитии и исходе заболевания.

Пациентки обеих групп страдали нарушением репродуктивной функции (первичное или вторичное бесплодие). Из 118 женщин – 59 (50%) страдали первичным и 59 (50%) вторичным бесплодием. Достоверной разницы при сравнении групп не было выявлено. Частота вторичного бесплодия у пациенток во второй группе незначительно превысила показатели первой группы (46 % и 52,9%).

У женщин с вторичным бесплодием кроме родов в анамнезе встречались также или медицинские аборты, или самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности.

В обеих группах, в большинстве случаев, длительность бесплодия на фоне миомы матки варьировала от двух до пяти лет. Длительность бесплодия более 5 лет достоверно чаще встречалась во второй группе (19,1%) по сравнению с первой (6%).

Мы также проанализировали перенесенные ранее и имеющиеся в настоящее время у пациенток хронические экстрагенитальные заболевания. Примерно у половины больных было отмечено одно или сочетание двух перенесенных экстрагенитальных заболеваний (69 женщин из 118).

У пациенток с миомой матки часто имели место нарушения функций сердечно-сосудистой системы, которые обусловлены наличием явной или скрытой анемии. В 6,8 % случаев у пациенток с миомой матки, выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, нейроциркуляторная дистония, гипотония, варикозное расширение вен ног). Эти заболевания достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у больных первой группы (11,8%), по сравнению с пациентками 2-й группы - 0 больных.

Достоверных различий по другим группам заболеваний нами выявлено не было.

Среди пациенток двух групп сравнения преобладали также нарушения со стороны ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), гепато-биллиарного комплекса - 26,3% (31 пациентка). Достоверное различие выявлено по заболеваниям ЖКТ между первой и второй группами (18 % и 32% соответственно) ($p < 0,05$).

Давность заболевания миомой матки у обследуемых пациенток в разных группах варьировала от 1 года до 5 лет и более. Достоверно чаще существование заболевания более 5 лет было отмечено во второй группе ($p < 0,01$). Следовательно, длительность заболевания более 5 лет отрицательно не влияет на фертильность.

В диссертации мы определяли значимые клиничко-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, от 30 до 34 лет. А также: индекс массы тела от 20 до 25 кг/м², болезненные менструации, давность заболевания миомой матки менее 1 – 2 лет. 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 в анамнезе, мы условно приняли за медленный рост миомы – увеличение размеров узла до 10 мм в год, умеренный рост – от 10 до 20 мм в год и быстрым считали рост более 20 мм в год [19].

У обследуемых женщин, было установлено, что в 70 % наблюдался умеренный рост (83 женщины), в 20 % быстрый рост (24 пациентки) и лишь в 10 % случаев (11 женщин) – медленный рост миоматозных узлов. Это

можно объяснить молодым возрастом пациенток, принимающих участие в исследовании и простым, а не пролиферирующим типом миомы в большинстве случаев. У женщин, забеременевших после миомэктомии, чаще наблюдался умеренный рост узлов (75 %) по сравнению с первой группой (64%).

Установлено, что у каждой пятой женщины (20 %) в обеих группах отмечалось быстрое прогрессирование заболевания. Медленное встречалось достоверно чаще в первой группе, чем во второй ($p < 0,05$).

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

Мы подсчитали процентное соотношение формы миомы матки у всех обследуемых пациенток (по ультразвуковым критериям). В большем проценте случаев, по результатам ультразвукового исследования, встречалась простая форма миомы матки (у 85 пациенток) – 72 %.

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.

Оценивая диагностическую ценность метода эхографии с доплерометрией при выявлении морфологической формы миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, основываясь на данных гистологического исследования, нами установлено, что специфичность эхографии составляла – $89,18 \pm 0,2$ %, чувствительность – $66,6 \pm 0,15$ %, диагностическая точность метода – $82,22 \pm 0,17$ %, то есть специфичность метода – высокая, а чувствительность – нет.

Мы проводили дифференциальную диагностику простой и пролиферирующей форм миомы матки при помощи ЦДК. В простых миомах матки регистрировался “бедный” внутриопухолевый кровоток миоматозных узлов с единичными цветовыми сигналами по периферии, по ходу огибающих сосудов, при отсутствии центральных, со средним уровнем сосудистого сопротивления.

Для ультразвуковой картины пролиферирующей миомы матки была характерна неоднородная, “пятнистая” структура узлов с наличием гиперэхогенных включений и наличием анэхогенных участков различной величины. Изображение внутриопухолевого кровотока характеризовалось множеством сигналов от сосудов по периферии и в центре миоматозного узла, высокой плотностью цветовых сигналов (20-40) от капиллярного русла и хаотичным направлением сосудов. Выраженная яркость цветового сигнала и наличие “мозаичной” формы картирования свидетельствовали о высокой скорости и неоднородности внутриопухолевого кровотока, появлении капилляров и синусоид, артериовенозных анастомозов, лишенных гладкой мускулатуры.

Итак, можно сказать с полной уверенностью, что простая морфологическая форма миомы матки встречается наиболее часто у молодых женщин репродуктивного возраста. В то же время, на основании наших исследований, невозможно сказать оказывает ли влияние пролиферирующая форма на наступление или отсутствие беременности при бесплодии после миомэктомии.

Метод ультразвуковой диагностики имеет важное значение не только в обследовании, но и в выборе тактики при лечении миомы матки, так как, имея данные о вариантах роста и размерах миоматозных узлов, выраженности интерстициальной инвазии (глубина проникновения узлов в миометрий), возможно выбрать правильный операционный доступ при миомэктомии (лапаротомия или лапароскопия). А также своевременно

применить профилактические мероприятия по снижению интраоперационной кровопотери.

При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток с миомой нами первоначально измерялись размеры матки (длина, ширина и переднезадний размер), после чего мы высчитывали объем тела матки.

Среднее значение длины матки по данным УЗИ в нашем исследовании $72,6 \pm 2,27$ мм, ширины $-74,5 \pm 2,14$ мм, передне – заднего размера – $66,1 \pm 2,12$ мм, что значительно превышает нормативные значения для женщин репродуктивного возраста. Исходя из вышеприведенных данных об основной массе пациенток с увеличенными размерами матки, целесообразно было подсчитать средний объем тела матки и сравнить его между исследуемыми группами. Средний объем матки в группах пациентов рассчитывался путем сложения объемов матки всех женщин, входящих в группу, и деления полученного значения на число женщин, входящих в группу.

Достоверной разницы между группами по объему матки выявлено не было (204 см^3 и 206 см^3). Объем матки рассчитывался, исходя из трех основных размеров, но без учета узлов, выходящих за пределы миометрия.

Следовательно, такой показатель, как объем матки, опираясь на результаты наших исследований, не влияет на бесплодие в прямой зависимости.

В зависимости от количества, характера роста и расположения миоматозных узлов, менялась и форма матки. При одиночных фибромиомах матка чаще имела шаровидную форму, при множественных узлах - матка деформировалась и принимала не правильную, а подчас причудливую форму.

Чаще всего в нашем исследовании встречалась неправильная форма матки ($69,5\%$), в $12,7\%$ - форма была шаровидной. Это было обусловлено, как количеством миоматозных узлов, так и интерстицио-субсерозным, и субсерозным расположением их «на ножке» в большинстве случаев.

Сравнение количества миоматозных узлов в группах достоверных различий не выявило. Отмечено, что в обеих группах практически у половины пациенток при ультразвуковом исследовании обнаружен один миоматозный узел (46% и 41%). Два и более миоматозных узлов чаще определялись у пациенток второй группы, и, несмотря на больший объем оперативного вмешательства (в отличие от больных первой группы), им удалось реализовать репродуктивную функцию в ближайшее время после миомэктомии.

При сравнении характера роста миоматозных узлов в группах были получены следующие результаты. Во второй группе (забеременевшие после миомэктомии пациентки) субсерозное расположение узлов 7ого 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. Согласно литературным данным, субсерозное расположение миоматозных узлов 7 ого типа существенно не влияет на репродуктивную функцию женщин, в том числе, из-за меньшей травматичности и отсутствия внедрения в более глубокие слои миометрия при оперативном вмешательстве.

Интрамуральные узлы 3его типа, контактирующие с эндометрием, в группах встречались редко, но достоверно чаще были диагностированы в первой группе (10%), чем во второй (3%) ($P < 0,05$). Этим, скорее всего, и можно объяснить отсутствие беременности у пациенток из первой группы после миомэктомии. Подобное расположение узлов не позволяет забеременеть в кратчайшие сроки после миомэктомии, вероятно, в связи с тем, что при таком расположении узловых образований требуется более длительный период реабилитации [24,72].

Также обращает на себя внимание тот факт, что в первой группе, (не забеременевшие после миомэктомии женщины), чаще встречались миоматозные узлы с интерстицио-субсерозным расположением (6ого и 7ого типа) - 62%, чем во второй группе (забеременевшие после миомэктомии женщины) – 44 % ($P < 0,05$). 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 ($p < 0,05$). У пациенток из второй группы в 37 % случаев узлы располагались менее, чем на 50 % интрамурально – 7 ого типа (в первой группе – в 30 % случаев).

Сравнивая расположение узловых образований в группах, были получены следующие достоверные результаты. В большинстве случаев миоматозные узлы (в обеих группах) располагались по передней (52,5 %) и задней стенкам (61 %) матки с одинаковой частотой в обеих группах.

Более частое нахождением миоматозных узлов прослеживается в области дна матки во второй группе (27,9%) по сравнению с первой группой (12 %), $p < 0,05$.

После статистической обработки данных в каждой группе, мы рассчитали средний объем миоматозных узлов в матке.

Объем миоматозных узлов в первой группе составил $198 \pm 29,4$ см³; во второй группе - $152 \pm 28,7$ см³. Следовательно, пациентки, забеременевшие после миомэктомии, оказались с меньшим объемом миоматозных узлов, чем пациентки первой группы ($P < 0,05$). Большой объем узлов у пациенток первой группы объясняется крупными интерстицио-субсерозно расположенными миоматозными узлами (в 32 % случаев на >, чем 50 % интрамурально расположенными) по сравнению с пациентками из второй группы, где в основном были диагностированы не крупные (4 см в диаметре) миоматозные узлы преимущественно с субсерозным расположением «на ножке».

Имея данные об объеме матки и общем объеме миоматозных узлов, мы рассчитали объем неизмененного миометрия (мышечный компонент). И сопоставили объем 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 (44% и 41,2%). Соотношение 2:1 чаще встречалось во второй группе при наименьшем объеме узлов у этих пациенток, что можно объяснить преобладанием количества узлов во второй группе. Следовательно, можно сделать вывод, что реализация репродуктивной функции после миомэктомии, не зависит от количества миоматозных узлов и преобладания в матке миоматозного компонента над мышечным.

Несмотря на большую часть миоматозного компонента в матке, после миомэктомии беременность у пациенток второй группы наступила.

В зарубежной литературе имеются единичные данные о результатах исследования репродуктивной функции женщин в зависимости от отдаленности миоматозных узлов от базального слоя эндометрия [126].

На основании собственных исследований, мы попытались найти взаимосвязь между отдаленностью узловых образований от базального слоя эндометрия и репродуктивным прогнозом. Во второй группе (забеременевшие после миомэктомии женщины) 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. Расстояние миоматозных узлов от базального слоя эндометрия от 5 до 15 мм встречалось с одинаковой частотой в обеих группах. Учитывая вышеприведенные данные, можно заключить, что отдаленность более чем на 15 мм от базального слоя эндометрия, благоприятно влияет на положительный репродуктивный прогноз после миомэктомии.

Итак, по результатам эхографического обследования пациенток с миомой матки установлено, что на репродуктивное здоровье женщин неблагоприятное влияние оказывают следующие эхографические факторы: интерстицио-субсерозное (6-го типа) - 62 %, и интрамуральное (3-го типа) расположение миоматозных узлов, их отдаленность от базального слоя эндометрия (менее 5 мм), общий объем миоматозных узлов 200 см³ и более. Благоприятным для реализации репродуктивной функции после миомэктомии является субсерозное «на ножке» расположение миоматозных узлов (7-го типа) в дне матки, отдаленность их от базального слоя эндометрия более, чем на 15 мм. После миомэктомии реализовать детородную функцию удалось пациенткам с наименьшим объемом миоматозных узлов (152 см³).

В нашей работе существенная роль отведена ультразвуковому исследованию миоматозных узлов с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК).

По результатам нашего исследования заметно, что в обеих группах линейная скорость кровотока (ЛСК) по периферии узлов была выше, чем в центре узла. Достоверной разницы по ЛСК между группами нами выявлено не было.

Степень васкуляризации больше зависела от размеров опухоли, нежели от ее локализации. Чем больше размер миоматозного узла, тем выше ЛСК, определяемая по периферии.

Более высокая скорость кровотока по периферии узлов объясняется более частыми случаями выявления пролиферирующего типа миомы. Возможно это объясняется и тем, что при ЦДК чаще видны сосуды, располагающиеся по периферии узла. При этом сосуды, определяемые в наружной трети миоматозного узла, обычно представлены артериями и дилатированными венами, а сосуды, локализующиеся по наружному контуру узла, - артериями. В центральной части миоматозных узлов

опухолевые сосуды визуализируются значительно реже, и, как правило, бывают представлены артериями.

Оценивая индекс резистентности внутри миоматозного узла, следует заметить, что в центральной зоне миоматозных узлов значения индекса резистентности ниже по сравнению с периферической зоной.

Итак, в случаях простой миомы матки чаще регистрировался единичный периферический кровоток, тогда как при пролиферирующем типе миоматозных узлов — интенсивный центральный и периферический внутриопухолевый кровоток. Нами не установлено достоверной зависимости степени васкуляризации миоматозных узлов от их топической локализации, а также связи результатов доплерометрии миоматозных узлов с бесплодием. Однако именно определение кровотока при ЦДК, позволяло прогнозировать с высокой достоверностью пролиферирующий или простой тип миомы матки.

Как уже было отмечено, показатели внутриопухолевого кровотока напрямую зависят от гистологического строения опухоли матки, т.е. по характеру васкуляризации миоматозного узла можно косвенно судить о пролиферации и прогнозировать интенсивность роста опухоли [16]. Об этом свидетельствуют и данные зарубежных авторов [135]. Так, при простой миоме матки ИР внутриопухолевого кровотока в среднем составляет $0,61 \pm 0,05$, при пролиферирующей миоме - $0,45 \pm 0,04$ [135].

По данным И.Н. Капустиной и соавторов [30], при простой миоме матки и при сочетании ее с аденомиозом регистрируется преимущественно периферический внутриопухолевый кровоток в миоматозном узле со средним уровнем показателей резистентности сосудов ($0,57 \pm 0,05$). В пролиферирующих миоматозных узлах (в отличие от других морфологических форм) отмечается увеличение сосудистого объема, капиллярной сети, которая выявляется при доплерографии мозаичной формой картирования, высокой плотностью цветовых сигналов.

Внутриопухолевые сосуды характеризуются низкорезистентным высокоскоростным кровотоком [136].

Некоторыми авторами отмечены наиболее низкие ИР в опухолевых сосудах при васкуляризованной форме миоматозных узлов, а также при наличии в узлах дегенеративных изменений [60].

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют, в определенной степени, на основании доплерометрии внутриопухолевого кровотока, прогнозировать гистотип и морфологическое строение миоматозных узлов и выявлять клинко-патогенетические варианты их быстрого роста, определять дальнейшую тактику ведения больных.

Всем пациенткам в нашем исследовании по поводу бесплодия, ассоциируемого с миомой, было проведено оперативное лечение в объеме миомэктомии. Операция проводилась как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом. Выбор операционного доступа и характер оперативного вмешательства зависел от многих факторов, и в каждом конкретном случае решение принималось в индивидуальном порядке, с учетом варианта роста и размеров миоматозных узлов, выраженности интерстициальной инвазии. Основным критерий, который учитывался нами при выборе доступа, - это глубина проникновения узлов в миометрий, от чего зависела техника сшивания [179,184,196,198].

Лапаротомия при удалении миоматозных узлов проводилась чаще (62%), чем лапароскопическая миомэктомия (38%). В основном это было обусловлено большими размерами миомы (более 4 см), множественными узлами, необходимостью состоятельности послеоперационного рубца и желанием женщин рожать в дальнейшем и, реже, наличием соматических заболеваний. Достоверных отличий по количеству проведенных лапаротомий и лапароскопий в группах не выявлено. 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 (первая группа 21 (42%), вторая группа 24 (35,3 %)).

Из забеременевших после миомэктомии пациенток (68 женщин) - 44 пациентки (64,7%) забеременели после лапаротомии, 24 пациентки – 35,3% (после лапароскопической операции). Достоверно более высокий процент женщин, забеременевших после лапаротомии, объясняется более частым использованием при миомэктомии упомянутого доступа, что связано с множественными миоматозными узлами, которые чаще встречались у пациенток второй группы.

Итак, наступление беременности после миомэктомии оказалось возможным в 58 % случаев (68 пациенток) от общего числа пациентов (n=118); беременность наступила у 44 (64,7 %) пациенток после лапаротомной миомэктомии и у 24 (35,3 %) - после операции, выполненной лапароскопическим доступом. При этом все беременности были спонтанными.

Сравнивая результаты миомэктомии, заметно, что множественные миоматозные узлы (четыре и более) встречались с большей частотой во второй группе, чем в первой ($p < 0,05$). Несмотря на то, что во второй группе в большем проценте случаев были обнаружены множественные узлы, это достоверно не повлияло на наступление беременности и сроки послеоперационной реабилитации.

При проведении оперативного вмешательства обязательно оценивался объем интраоперационной кровопотери. В основном, учитывая отсутствие осложнений при миомэктомии и не большую продолжительность операции (до 60 минут), кровопотеря не превышала 100-200 мл. Интраоперационная кровопотеря при лапаротомии в обеих группах в наибольшем проценте случаев не превышала 200 мл. При лапароскопии в большем проценте случаев кровопотеря не превышала 100 мл.

Независимо от доступа длительность миомэктомии в большинстве случаев не превышала 60 минут. Следовательно, нельзя говорить о преимуществе того или иного доступа, применяемо ко времени, затраченном на оперативное вмешательство.

При гистологическом исследовании миоматозных узлов, после миомэктомии, в 77 (65,2 %) наблюдениях была подтверждена простая лейомиома матки (обычная, классическая), которая была представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловатой ткани с четкими границами и чаще в виде единичных узлов. У 13 (11 %) пациенток из 118 определялась клеточная форма лейомиомы матки. У 28 (23,8 %) больных была выявлена митотически активная миома матки (пролиферирующая форма).

Таким образом, на основании проведенного гистологического исследования установлено, что наиболее часто у пациенток в нашем исследовании встречалась простая форма миомы матки ($65,2 \pm 0,2\%$). Ретроспективно оценивая диагностическую ценность метода эхографии с доплерометрией при выявлении морфологической формы миомы матки (простой и пролиферирующей) у пациенток репродуктивного возраста, основываясь на данных гистологического исследования, нами установлено, что специфичность эхографии составила – $89,18 \pm 0,2\%$, чувствительность – $66,6 \pm 0,15\%$, диагностическая точность метода – $82,22 \pm 0,17\%$. Расчеты производились по следующим формулам:

Формула расчета показателя чувствительности:

$$=$$

$$\frac{ИПР}{ИПР + ЛОР} * 100,$$

где ИПР – число случаев с истинно положительным результатом, ЛОР – число случаев с ложно отрицательным результатом.

Формула расчета показателя специфичности:

$$ИОРИОР+ЛПР*100,$$

где ИОР – число случаев с истинно отрицательным результатом, ЛПР – число случаев с ложно положительным результатом.

Формула показателя точности:

=

$$\frac{ИПР+ИОРИПР+ИОР+ЛОП+ЛПР}{ИПР+ИОРИПР+ИОР+ЛОП+ЛПР},$$

где ИПР – число случаев с истинно положительным результатом, ЛОР – число случаев с ложно отрицательным результатом, ИОР – число случаев с истинно отрицательным результатом, ЛПР – число случаев с ложно положительным результатом.

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводился комплекс реабилитационных мероприятий, целью которого являлись формирование полноценного рубца (рубцов), профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение рецидива опухоли, восстановление метаболических и гормональных нарушений, восстановление репродуктивной и менструальной функции.

Показаниями к назначению в послеоперационном периоде агонистов ГнРГ (гонадотропин релизинг гормонов) являлись наличие множественной миомы матки, а также ситуации, когда оперативное вмешательство сопровождалось вскрытием полости матки. Кроме того, учитывался гистологический вариант опухоли – наличие клеточной или митотически активной миомы также считали показанием к назначению гормональной терапии в связи с большей вероятностью рецидивов при данных гистологических вариантах миомы. У пациенток с единичными узлами лейомиомы без сопутствующих гинекологических заболеваний, а также в позднем репродуктивном возрасте данные препараты в схеме послеоперационной реабилитационной терапии не использовались.

С лечебно-восстановительной целью и с целью профилактики развития образования спаек, помимо активного ведения послеоперационного периода, проводился комплекс физиотерапевтических мероприятий, включавший курс низкочастотной магнитотерапии (50 Гц) в прерывистом режиме в количестве 10 процедур, лазеротерапии со 2 суток после операции в течение 8 дней.

В послеоперационном периоде мы придерживались четкого алгоритма: назначали либо агонисты ГнРГ в течение 3 месяцев + комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение 6 месяцев, либо в течение 6-9 месяцев только КОК. При вскрытии полости матки или ушивании больших дефектов – контрацепция назначалась в течение 9 месяцев.

В случаях восстановления дефектов миометрия однорядными серозно-мышечными швами рекомендовали предохранение от беременности в течение 6 месяцев после лапароскопической миомэктомии, при послойном зашивании стенки матки двумя рядами швов — также на протяжении 6 мес. Выбор метода контрацепции после миомэктомии зависел от сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

Итак, 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 течении двух лет после оперативного вмешательства, мы оценивали реализацию репродуктивной функции естественным путем у исследуемых женщин.

После миомэктомии, в течение двух лет наблюдения, беременность наступила у 68 женщин, что соответствует 57,6 % от общего количества

больных (118 пациенток). У 43 (62,7%) из них беременность наступила через 6-12 месяцев после операции, у 25 пациенток (37,3%) – через один, два года после оперативного вмешательства.

Все пациентки забеременели естественным путем. У 34 пациенток (79%) беременность закончилась срочными родами, у 7 (16,3%) – преждевременными родами (от 32 до 37 недель). У одной женщины (2,3%) произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 11 недель беременности, также у одной пациентки (2,3%) отмечен случай неразвивающейся беременности (в сроке 5-6 недель).

Из забеременевших после миомэктомии пациенток (68 женщин) - 44 пациентки (64,7%) забеременели после лапаротомии, 24 пациентки – 35,3% (после лапароскопической операции). Беременность наступила у 60,7% пациенток (17 женщин из 28, всех выявленных с пролиферирующей формой миомы). 57,1% пациенток (44 пациентки) забеременели из 77 женщин (у кого был подтвержден простой тип миомы матки). 7 пациенток (53,8%) забеременели с гистологически подтвержденной клеточной формой миомы матки.

Доступ оперативного вмешательства, его продолжительность и объем кровопотери, а также тип миомы (простая или пролиферирующая форма) не влияют на наступление беременности после миомэктомии.

Направленность акушеров-гинекологов на сохранение репродуктивной функции при хирургическом лечении пациенток с миомой матки, проведение комплекса высокоинформативных методов инструментальной диагностики для правильной оценки истинной ситуации, адекватная предгравидарная подготовка помогут повысить репродуктивный потенциал женщин в тех случаях, когда он ранее считался утраченным.

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). В качестве признаков-предикторов были использованы такие данные о пациентках как возраст, индекс массы тела, характеристика менструального цикла (регулярность, обильность и болезненность); наследственная предрасположенность к развитию миомы матки, наличие беременности в анамнезе, наличие инфекций передающихся половым путем (герпес, хламидиоз, трихомониаз), наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и мочевыводящей системы), а также давность заболевания миомой, лечение миомы ранее, темпы роста миоматозных узлов и тип миомы (простая/пролиферирующая формы).

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 уравнение. Чувствительность анамнестической модели составила 0,82 [0,71; 0,89], специфичность – 0,79 [0,65; 0,88], а точность – 0,81 [0,76; 0,83].

На основании значений стандартизованных коэффициентов в качестве наиболее значимых предикторов можно отметить такие как возраст пациентки, наличие беременности в анамнезе, давность заболевания миомой, вариант миомы (простая/пролиферирующая), лечение миомы матки ранее и наличие заболеваний почек в анамнезе.

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). В качестве признаков-предикторов были использованы такие данные о пациентках как размеры матки (длина, ширина, толщина), объем и форма матки, количество миоматозных узлов, характер их роста и локализация, соотношение миоматозного и мышечного компонентов, общий объем миоматозных узлов, отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия, состояние кровотока по периферии и в центре миоматозного узла, вид оперативного вмешательства и доступ, количество удаленных узлов во время операции, интраоперационная кровопотеря и длительность операции.

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 также получено уравнение. Чувствительность диагностической модели составила 0,97 [0,90; 0,99], специфичность – 0,92 [0,81; 0,97], а точность – 0,95 [0,91; 0,96].

На основании значений стандартизованных коэффициентов в качестве наиболее значимых предикторов можно отметить такие как интраоперационная кровопотеря, вид оперативного вмешательства, локализация и характер роста миоматозных узлов, а также форма матки и размеры матки (в частности переднезадний размер).

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 клинико-anamнестическими 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 пролиферирующей) на

дооперационном этапе, при этом диагностическая точность метода составила – $82,22 \pm 0,17\%$, специфичность доплерометрии – $89,18 \pm 0,2\%$, чувствительность – $66,6 \pm 0,15\%$.

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 дальнейшей 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-гинекологами 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 СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальные маточные кровотечения

антиГнРГ – антагонисты гонадотропных рилизинг-гормонов

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормоны

ИД – импульсная доплерометрия

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИПФР 1 – инсулиноподобный фактор роста 1ого типа

ИПФРСРП - инсулиноподобный фактор связывающего протеина

ИР – индекс резистентности

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛСК – линейная скорость кровотока

ПИ – пульсационный индекс

СЗРП – синдром задержки развития плода

ТФР – трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ФР – факторы роста

ФРФ – фактор роста фибробластов

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭМА – эмболизация маточных артерий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Лапароскопия и гистеро-резектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста / Л.В. Адамян, З.Р. Зарубиани, С.И. Киселев // Акушерство и гинекол. –1997– №3. – С. 40–44.
2. Айламазян, Э.К. Гинекология: учебник для мед. вузов / Э.К. Айламазян. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 415 с.
3. Актуальность органосохраняющего лечения миомы матки / Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка и др. // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 1 (52). – С. 5 – 12.
4. Альтернативное родоразрешение беременных с оперированной маткой / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.Д. Гаспарян, Магилевская, Е.В. // Журн. акушерства и женских болезней. – М., 2003. – Т. LII, № 1. – С. 20-25.
5. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки / А.Л. Тихомиров, А.А. Леденкова, А.Е. Батаева и др. // Акушерство и гинекол. – 2012. – №5. – С. 113 – 117.
6. Антропова, Е.Ю. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова // Мед. альманах. – 2012. – №5 (24). – С. 40-43
7. Бабкина, А.В. Место эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста /А.В.Бабкина, Н.В. Наумова, Е.А. Пахомова, Т.А.Котлова // Матер. VII-го Междунар. конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21 – 24 янв. 2013 г.): сб. тезисов. – М., 2013. – С. 44-45.
8. Бабкина, А.В. Алгоритм дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки на основании данных ультразвукового исследования / А.В. Бабкина, В.А. Крутова, Н.В. Наумова // Фундамент. исслед. – 2013. – № 11–1. – С. 17-21;

9. Беженарь, В.Ф. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии / В.Ф. Беженарь, Н.С. Медведева, Э.К. Айламазян // Здоровье женщины. – 2008. – № 4 (36). – С. 22–26.
10. Беременность и роды у женщин с миомой матки / А.А. Классен, Я.В. Тяпаева, А.Е. Черемисин и др. // Оренбургский мед. вестн. – 2015. – Т. III, №1 (9). – С. 12-15.
11. Берлев, И.В. Лапароскопическая миомэктомия. Клиническая эффективность и результаты лечения у женщин репродуктивного возраста / И.В. Берлев, С.В. Кузнецов, А.С. Иванов // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 5. – С. 110–111.
12. Бесплодный брак в современных условиях восточной Сибири / Л.В. Сутурина, М.А. Шарифуллин, А.В. Лабыгина, О.Я. Лещенко [и др.] // Мать и дитя: материалы VIII Всеросс. науч. форума. – М., 2006. – С.527-528.
13. Буянова, С.Н. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, N 5. – С. 67-71.
14. Буянова, С.Н. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, N 4. – С. 61-67.
15. Веницкий, А.А. Инновационные технологии в лечении больных миомой матки / А.А. Веницкий, Д.В. Коваленко // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2013. – № 3. – С. 80-81.
16. Возможности современных УЗ-технологий в определении клинко-патогенетического варианта миомы/ С. Н Буянова; Л.И.Титченко; И.П. Титченко; Е.Л. Бабунашвили, С.А. Петракова; Н.С. Ванке, // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2007. – Т. 7, N 5. – С. 36-38.
17. Волков, В.Г. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество

- жизни женщин / В.Г. Волков, Н.В. Гусева, И.А. Горшкова // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 92-93.
18. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. [Текст]: научное издание / М. С. Тулупова [и др.] // Вестн. РУДН. Сер. Мед. - 2011. - N 5. - С. 280-283
19. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практ. рук. для врачей / Э. К. Потин, М. А. Тарасова, А. М. Савичева и др.; под ред. Э. К. Айламазяна. - 2-е изд., доп. - Москва: МЕДпресс-информ, 2006. - 491 с.
20. Гинекология: учебник: [для вузов по специальности 060101.65 "Лечебное дело" / Абашин В. Г., Алеев И. А., Апресян С. В. и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 998 с.
21. Гребенникова, Э.К. Конституциональные особенности женщин с гиперпластическими заболеваниями матки / Э.К. Гребенникова, В.Б. Цхай, Н.Н. Медведева // Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 4 (76). С. 37-40.
22. Давыдов, А.И. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / А.И. Давыдов, В.В. Панкратов, И.П. Ягудаева // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2011. – Т. 10, №6. – С. 13-21.
23. Давыдов, А.И. Шеечная миома матки больших размеров: принципы консервативной миомэктомии влагалищным доступом / А.И. Давыдов, И.А. Клиндухов // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 74 - 77.
24. Дифференцированный подход к органосохраняющему лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста / А.Н. Плеханов, Н.А. Татарова, Ю.С. Шишкина // Гинекология. – 2015. – Т. 17, №2. – С. 70-73.
25. Довгань, А.А. Течение беременности у женщин раннего репродуктивного возраста с различными патогистологическими вариантами миомы матки / А.А. Довгань, Д.Т. Баталова // Актуальные проблемы медицины в России и

- за рубежом / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. Новосибирск, 2015. - С. 24 – 26.
26. Допплерография в гинекологии / Н.А. Алтынник, И.М. Басист, М.Н. Буланов, Б.И. Зыкин;] Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. - Москва: РАВУЗДПГ, 2000. - 149 с.
27. Ибрагимова, Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2011. – №2. – С. 37-43.
28. Использование фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении лейомиомы матки / Г.Т. Сухих, Д.Ж. МаксUTOва, Е.Т. Самойлова и др.// Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент.- 2 окт. 2008 г.: [акушерство, гинекология, перинатология] / гл. ред. Г. Т. Сухих. - Москва: МЕДИ Экспо, 2008. – С.495 -496.
29. Ищенко, А.И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. – М.: Издательский дом ВИДАР-М, 2010. – 244 с.
30. Капустина, И.Н. Значение цветового доплеровского картирования в оценке типа миомы матки / И.Н. Капустина, И.С. Сидорова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2001. – № 1. – С. 27-32.
31. Каримов, А.Х. Цветное доплеровское картирование в оценке осложнений миомы матки / А.Х. Каримов, Г.А. Ахмедова // Ультразвуковая и функциональная диагностика: Сборник тезисов 5-го Съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностике в медицине (г. Москва, 18-21 сентября 2007 г.). Тема 1. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 2007. – N 4. С. 60 – 61.
32. Келлэт, Е. П. Бесплодие неясного генеза: фокус современных научных исследований. Обзор литературы / Е. П. Келлэт, И. Е. Корнеева, А. В. Шуршалина // Пробл. репродукции. - 2010. - Т. 16, N 1. - С. 32-35
33. Кира, Е.Ф. Роль лапароскопической робот-ассистированной миомэктомии при восстановлении фертильности у больных с миомой матки в

- репродуктивном периоде / А.К. Политова, В.А. Гудебская, В.С. Кузьмичев // Акушерство и гинекол. - 2016. - №3. - С.58-63.
34. Коротких, И.Н. Сравнительный анализ течения беременности и родов у женщин после лапароскопической и лапаротомной миомэктомии / И.Н. Коротких, Н.А. Садов, В.Г. Мединцев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 826–830.
35. Коротких, И.Н. Характер течения гестации и родов у пациенток с миомой матки и рубцом на матке после консервативной миомэктомии во время беременности / И.Н. Коротких, О.Л. Бельских, Т.Н. Лаптева // Системный анализ и управление в биомед. системах. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 73-77.
36. Краснопольский, В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова. – М: Миклош, 2005. – 162 с.
37. Кулагина, Н.В. Консервативное лечение гиперпластических процессов органов репродуктивной системы / Н.В. Кулагина // Акушерство и гинекол. – 2010. – №4. – С. 82-86.
38. Кулаков, В.И. Руководство по оперативной гинекологии / В.И. Кулаков, Н.Д. Селезнева, С.Е. Белоглазова. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 640 с.
39. Кустаров, В.Н. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с простой и пролиферирующей миомой матки / В.Н. Кустаров, А.С. Татаров // Казанск. мед. журн. – 2010. – Т. 91, №3. – С. 393-397.
40. Лапотко, М.Л. Акушерская тактика при ведении беременных с миомой матки / М.Л. Лапотко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – №5 (23). – С. 353-355.
41. Лапотко, М.Л. Особенности течения беременности и родов при миоме матки / М.Л. Лапотко, А.С. Булат // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – №3. – С. 133-138.
42. Леваков, С.А. Эффективность и безопасность применения модуляторов прогестероновых рецепторов в терапии больных простой и

- пролиферирующей миомой матки / С.А. Леваков, О.В. Зайратьянц, Е.И. Боровкова // Акушерство и гинекол. – 2015. – №3. – С. 94-99. -
43. Лечение больных с миомой матки фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии: клиническая безопасность, возможные осложнения / Ю.Б. Курашвили, Г.Е. Саламадина, Е.Н. Чмыр, О.И. Батаршина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – №2. – С. 56-60.
44. Лещенко О.Я. Состояние репродуктивного потенциала женского населения Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - №3-2. – С.106-111.
45. Лоскутова, Е.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с миомой маткой / Е.А. Лоскутова // Бюл. мед. интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, №4. – С. 263.
46. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии / [А. Б. Абдураимов, Л. В. Адамян, Т. П. Березовская и др.]; Ассоц. мед. о-в по качеству; гл. ред. Л. В. Адамян [и др.]. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 655 с.
47. Маринкин, И.О. Роль фактора роста эндотелия сосудов в прогрессировании лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, Ю.В. Зенина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016 - №16, (6). – С. 4-8.
48. Меглей, С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки / С. Меглей // Новые мед. технологии. – 2005. – № 2. – С. 88–96.
49. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев, В.М. Пашко, М.В. Коваленко // Вопр. акушерства, гинекол. и перинатол. – 2008. – №4. – С. 7–18.
50. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация / С.Н. Буянова, Л.С. Логутова, Н.А. Щукина, М.В. Мгелиашвили, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, К.Н. Ахвледиани, М.А. Чечнева,

- Е.Е. Ермолаева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – № 13, (2). – С. 95–100.
51. Михалевич, С.И. Маркеры развития патологического течения беременности у женщин с миомой матки больших размеров / С.И. Михалевич, А.В. Капуста, Т.В. Марковская // Мед. новости. – 2012. – №6. – С. 77-80.
52. Можейко, Л.Ф. Миома матки: этиопатогенез, течение беременности и родов / Л.Ф. Можейко, И.А. Гузей, К.В. Белонович // Охрана материнства и детства. – 2014. – №1 (23). – С. 99-103.
53. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки / И.С. Сидорова, В.Е. Гридасова, О.В. Зайратьянц, С.А. Леваков // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 8–11.
54. Определение роли коллагена 4 типа в патогенезе миомы матки / С.В. Савельев, С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – №4– С. 7-10.
55. Оптимизация методики лапароскопической миомэктомии / А.К. Политова, И.П. Зарубенко, Е.Ф. Кира и др. // Вестн. Нац. мед. - хирург. центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 77–80.
56. Опыт применения стандартизованной методики лапароскопической миомэктомии / В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, А.К. Долинский, Н.И. Поленов, Е.Н. Байлюк, М.И.Кахиани М.И., Русина Е.И. и др. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 4. – С. 23–32.
57. Органосохраняющие операции на матке и репродуктивное здоровье женщин / В.Н. Ткачев, И.Д. Евтушенко, К.С. Кублинский, А.С. Аверин, А.С. Юрченко // Сибирский мед. журн. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 52–54.
58. Опыт применения стандартизованной методики лапароскопической миомэктомии / В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, А.К. Долинский, Н.И. Поленов, Е.Н. Байлюк, М.И.Кахиани М.И., Русина Е.И. и др. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 4. – С. 23–32.

59. Органосохраняющие операции на матке и репродуктивное здоровье женщин / В.Н. Ткачев, И.Д. Евтушенко, К.С. Кублинский, А.С. Аверин, А.С. Юрченко // Сибирский мед. журн. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 52–54.
60. Особенности ведения женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки / Т.А. Густоварова, Л.А. Щербакова, С.Б. Крюковский, Д.А. Бурак // Вестн. новых мед. технол. – 2012. – №2. – С. 148-150.
61. Особенности течения беременности и родов у женщин с миомой матки / Е.П. Ганчар, Т.А. Колесникова, Т.Ю. Егорова, В.А. Лискович, Т.В. Новицкая // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – №4. – С. 29-33.
62. Особенности течения беременности и родоразрешения у женщин с миомой матки / Л.Ф. Можейко, И.А. Гузей, Е.А. Анфиногенова и К.В. Белонович // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – №3 (33). – С. 8-15.
63. Пекарев, О.Г. Опыт самопроизвольного родоразрешения женщин с рубцом на матке после миомэктомии / О.Г. Пекарев, И.В. Майбородин, Е.О. Пекарева, И.М. Поздняков, С.П. Попова // Акушерство и гинекол. – 2012. – №5. – С. 88-92
64. Пересада, О.А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции: механизмы развития и возможности коррекции / О.А. Пересада // Медицина. – 2005. – №4. – С. 19–23
65. Петракова, С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки / С.А. Петракова, С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – №1. – С. 30–35.
66. Петракова, С.А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки / С.А. Петракова, М.В. Мгелиашвили // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – №2. – С. 35-38.
67. Писарева, О.Л. Оценка эффективности восстановления репродуктивной функции женщин с субмукозной миомой матки / О.Л. Писарева, К.В. Чайка // Здоровье женщины. – 2014. – №9 (95). – С. 143.

68. Плеханов, А.Н. Отдаленные результаты миомэктомии с использованием малоинвазивных доступов / А.Н. Плеханов // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, №5. – С. 124–125.
69. Показания к миомэктомии при планировании беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщин / М.В. Мгелиашвили, С.Н. Буянова, С.А. Петракова, Н.В. Пучкова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 60-64.
70. Потапов, В.А. Диагностические и прогностические критерии полноценности репаративной регенерации в матке после реконструктивно-пластических операций у женщин с лейомиомой матки / В.А. Потапов, Мутана Э., Д.Ю. Степанова, П.И. Польщиков // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 62–69.
71. Практическая гинекология: (клинические лекции) / [коллектив авт.: Кулаков В. И. и др.]; под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова, проф. В. Н. Прилепской. — 4-е изд., доп. — Москва: МЕДпресс-информ : [ГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН Росмедтехнологий], 2008. — 751 с.
72. Программированные роды у женщин с оперированной маткой / В.Е. Радзинский, О.А. Кузнецова, В.А. Любешкина, М.А., Оленева, Л.Н. Есипова // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 6. – С. 10–14.
73. Реализация Федеральных и областных программ для лечения бесплодия в браке/ Н. В. Протопопова, Ю.В. Мыльникова., Е.Б. Дружинина, Е.В. Одареева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - №3-1 (85). – С.107-109.
74. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова, Е.Г. Новикова, А.А. Попов, М.А. Чечнева, К.В. Краснопольская, А.А. Федоров // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 78–81.

75. Савельева, Г.М. Разрыв оперированной матки во время беременности и родов / Г.М. Савельева, И.Ю. Бреслав // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 22-27.
76. Савицкий, Г. А. Миома матки: (Пробл. патогенеза и патогенет. терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. - Санкт-Петербург: Элби, 2000. - 236 с.
77. Садов, Н.А. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии / Н.А. Садов // *Культура физическая и здоровье.* – 2009. – №5. – С. 88-91.
78. Саламадина Г.Е. Органосберегающее лечение миомы матки с использованием сфокусированного ультразвука / Г.Е. Саламадина. // *АГ-инфо.* – 2012. – № 2. – С. 28-34.
79. Самойлова, Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы / Т.Е. Самойлова // *Охрана материнства и детства.* – 2012. – №1-19. – С. 102-109
80. Самойлова, Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки / Т.Е. Самойлова // *Лечащий врач.* – 2010. – №3. – С. 53
81. Санина, И.И. Эффективность хирургического лечения в восстановлении репродуктивной функции при миоме матки / И.И. Санина // *Бюл. мед. интернет-конференций.* – 2013. – Т. 3, №3. – С. 659
82. Смирнова, Т.А. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции / Т.А. Смирнова, Л.И. Павшук // *Медицинский журнал.* 2007. № 2 (20). С. 105-107.
83. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев и др. // *Акушерство, гинекол. и репродукция.* – 2012. – Т. 6, №4. – С. 22-28.
84. Современный органосохраняющий метод лечения больных с миомой матки / Н.А. Литвинова, Р.Ф. Нуруллин, И.П. Титченко, Ю. Э. Доброхотова // *Рос. вестн. акушера-гинекол.* – 2009. – № 4. – С. 31-35.

85. Согоян Н.С., Адамян Л.В. Генетические механизмы развития миомы матки // Пробл. репродукции. – 2016. – №22(1). – С. 28-34.
86. Соколова, Ю.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом / Ю.А. Соколова, А.А. Лукач // Уральск. мед. журн. – 2011. – №4. – С. 90-94.
87. Соснова, Е.А. Оценка состояния овариального резерва после органосохраняющих методов оперативного лечения по поводу доброкачественных образований органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Е.А. Соснова, У.Р. Гасымова // Вопр гинекол., акушерства и перинатол. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 44-51.
88. Спонтанный разрыв матки в родах после лапароскопической миомэктомии / А.Н. Стрижаков, П.В. Буданов, А.И. Давыдов, М.В. Рыбин // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2012. – Т. 11, №5. – С. 79–82.
89. Спорные вопросы консервативного родоразрешения у женщин с оперированной маткой / В.Е. Радзинский, О.А. Кузнецова, В.А. Любешкина, М.А.Оленева., Л.Н. Есипова // Доктор.Ру. – 2013. – № 1 (79). – С. 61–64.
90. Старцева, М.Н. Ближайшие и отдаленные осложнения при лапароскопических операциях в гинекологической практике / М.Н. Старцева, В.Б. Цхай, А.Г. Гейман // Сибирское мед. обозрение – 2007. – №3 (44). – С. 83-86.
91. Стрижаков, А.Н. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, К.Р. Бахтияров // Вопр. акушерства, гинекол. и перинатол. – 2003. – Т. 2, №3. – С. 5–9.
92. Тактика ведения женщин с лейомиомой матки с учетом репродуктивных намерений / А.Г. Корнацкая, И.Б. Вовк, Г.В. Чубей, И.И. Ракша // Здоровье женщины. – 2012. – №6 (72). – С. 139.

93. Тактика ведения пациенток с миомой матки при экстракорпоральном оплодотворении / Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, Г.Д. Попов, И.Е. Корнеева // Пробл. репродукции. – 2005. – № 1. – С. 30–32.
94. Тамазян, Г.В. Медико-организационные подходы к решению проблемы бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Г.В. Тамазян, // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – №2. – С. 10-12.
95. Татаров, А.С. Влияние простой и пролиферирующей миомы матки на течение беременности и ее исход / А.С. Татаров // Мать и дитя: матер. X юбил. Всерос. науч. форума. – М., 2009 – С. 211.
96. Тихомиров А. Л. Современный алгоритм лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2007. – №1. – С. 6-7.
97. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. — 173, [1] с.
98. Тихомиров, А.Л. Нюансы органосохраняющего лечения миомы матки / А.Л. Тихомиров. – М.: Практическая медицина, 2011. – 28 с.
99. Тихомиров, А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, №6. – С. 62-68.
100. Ткаченко, Л.В. Эффективность немедикаментозной реабилитации после миомэктомии / Л.В. Ткаченко, О.А. Колесниченко // Здравоохран. Северного Кавказа: мед. конгр. – Кисловодск, 2010. – С. 170-171.
101. Фаткуллин, И.Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии / И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова // Акушерство и гинекология – 2011. – № 1. – С. 101-104.
102. Филиппова И. Ю. Особенности родоразрешения и исход беременности у женщин с миомой матки / И.Ю. Филиппова // Бюлетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, №1. – С. 20.

103. Ходжаева А. С. Изучение патологии репродуктивной системы в семьях больных миомой матки / А. С. Ходжаева // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 113-114.
104. Чайка К. В. Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / К.В. Чайка // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, №1. – С. 109–112.
105. Щукина, Н.А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н.А. Щукина, Е.Н. Шеина, И.В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, №5. – С. 28-31.
106. Эндоскопическая миомэктомия: за и против / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2007. – Т. 6, №1. – С. 57–60.
107. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes / S. Palomba, E. Zupi, A. Falbo et al. // Fertility and Sterility – 2007. – V. 88, №4. – P. 933–941.
108. A randomized controlled study comparing harmonic versus electrosurgery in laparoscopic myomectomy / P. Litta, S. Fantinato, F. Calonaci et al. // Fertility and Sterility – 2010. – V.94, №5. – P. 1882-1886
109. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status / M.E. Parsanezhad, M. Azmoon, S. Alborzi et al. // Fertility and Sterility – 2010. – V. 93, №1. – P. 192-198.
110. Adeyemi, A.S. Antepartum myomectomy with a live term delivery – a case report / A.S. Adeyemi, S.E. Akinola , A.I. Isawumi // Nigerian Journal of Clinical Practice – 2007. – V. 10, №4. – P. 346–348.
111. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids / V.I. Shavell, M. Thakur, A. Sawant et al. // Fertility and Sterility – 2012. – V. 97, №1. – P. 107-110.

112. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata / L.A. Wise, E.A. Ruiz-Narvaez, J.R. Palmer et al. // *American Journal of Epidemiology* – 2012. – V. 176, №12. – P. 1159-1168.
113. Akira, S. Endoscopic surgery in obstetrics and gynecology / S. Akira, T. Araki // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. – 2000. – V. 101, N 8. – P. 561–567.
114. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells / D. Zhang, M. Al-Hendy, G. Richard-Davis et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №5. – P. 1887-1893.
115. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women / Y. Yang, Y. He, Q. Zeng et al. // *J. Women's Health*. – 2014. – V. 23, №7. – P. 619-626.
116. Biglia N. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids / N. Biglia, S. Carinelli, A. Maiorana et al. // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2014. – № 8. - P.285-292.
117. Blood loss and power Doppler ultrasound characteristics of uterine artery blood flow after 2 levels of bilateral internal iliac artery ligation before extensive myomectomies / Narin M. A., Caliskan E., Kayikcioglu F., Haberal A., Meydanli M. M. // *J. Reprod. Med.* – 2007. – V.52, №8. – P. 696-702.
118. Borja de Mozota, D. Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University Hospital / D. B. de Mozota, P. Kadhel, E. Janky // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – V. 289, № 3. – P. 681-686.
119. Brady, P.C. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy / P.C. Brady, A.K. Stanic, A.K. Styer // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – V. 25, №3. – P. 255-259.
120. Bulun, S.E. Uterine fibroids / S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – V. 369, №14. – P. 1344-1355.
121. Butts, S.F. Racial and ethnic differences in reproductive potential across the life cycle / S.F. Butts, D.B. Seifer // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 93, №3. – P. 681-690.

122. Carranza-Mamane, B. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility / B.Carranza-Mamane, J. Havelock, R. Hemmings A. Cheung, S. Sierra, A. Case, C. Dwyer, J. Graham, K. Liu, W. Murdock, T. Vause, B. Wong, M. Burnett // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2015. – Vol. 37, N 3. – P. 277-288.
123. Clinico-morpho-ultrasonographical characteristics of large uterine leiomyoma in females during late reproductive and premenopausal period / T.I. Iashvili, S.S. Kherodinashvili, T.G. Dzhorbenadze et al. // *Georgian Med News.* – 2006 – V. 139. – P. 40–43.
124. Cobellis, L. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy / L. Cobellis, E. Pecori, G. Cobellis // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2004. – Vol. 84, N 1. – P. 87–88.
125. Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas / J.Q. Huang, R.B. Lathi, M. Lemyre et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №2. – P.720-723.
126. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparotomy and 2 modified approaches: ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy / K.C. Wen, Y.J. Chen, P.L. Sung et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 202, № 2. – P. 144 e1-8.
127. Comparison of Burch colposuspension and transobturator tape when combined with abdominal sacrocolpopexy / Y.J. Moon, M.J. Jeon, S.K. Kim et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2011. – V. 112, № 2. – P. 122-125.
128. Complications in laparoscopic myomectomy / C. Altgassen, S. Kuss, U. Berger et al. // *Surgical endoscopy and other interventional techniques.* – 2006. – V. 20, № 4. – P. 614–618.
129. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids / O. Yoshino, T. Hayashi, Y. Osuga et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – V. 25, № 10. – P. 2475-2479.

130. Early-stage morphological observations of myoma and myometrium after laparoscopic uterine artery occlusion treatment / Z.P. Cheng, X. Tao, J. Gong et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – V. 145, № 1. – P. 113-116.
131. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis / Q. Shen, Y. Hua, W. Jiang et al. // *Fertil. Steril.* – 2013. – V. 100, № 6. – P. 1722–1726 e1-10.
132. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study / L.K. Nieman, W. Blocker, T. Nansel et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95, № 2. – P. 767–772.e1-2.
133. El-Gharib, M.N. Cytogenetic aberrations and the development of uterine leiomyomata / M.N. El-Gharib, E.S. Elsobky // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – V.36, № 1. – P. 101–107.
134. Eligibility and accessibility of magnetic resonance–guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas / M.A. Behera, M. Leong, L. Johnson et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 5. – P. 1864-1868.
135. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis / J.A. Horcajadas, E. Goyri, M.A. Higón et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – V. 93, № 9. – P. 3490-3498.
136. Evaluation of loop ligation of larger myoma pseudocapsule combined with vasopressin on laparoscopic myomectomy / F. Zhao, Y. Jiao, Z. Guo et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95, № 2. – P. 762-766.
137. Factors affecting reproductive outcome following abdominal myomectomy / M. Gavai, E. Berkes, L. Lazar et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2007. – V. 24, № 11. – P. 525–531.
138. Feng, C. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone / C. Feng, S. Meldrum, K. Fiscella // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2010. – V. 109, № 2. – P. 121-124.

139. Fertility after laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: operative technique and preliminary results / M. Malzoni, M. Rotond, C. Perone et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003. – V. 24, № 1. – P. 79–82.
140. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy / K.M. Chang, M.J. Chen, M.H. Lee et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 51, №3. – P. 331-335.
141. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2007. – V. 13, № 5. – P. 465–476.
142. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / P.C. Klatsky, N.D. Tran, A.B. Caughey et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – V. 198, № 4. – P. 357–366.
143. Genic expression of the uterine leiomyoma in reproductive-aged women after treatment with goserelin / R. Borsari, N. Bozzini, C.R. Junqueira et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №3. – P. 1072-1077.
144. Hoellen F. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids/F. Hoellen, G. Griesinger, M. Bohlmann // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2013. – V. 14, № 15. - P.2079-2085.
145. Homer, H. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage / H. Homer, E. Saridogan // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 1. – P. 324-330.
146. Horne, A.W. The effect of uterine fibroids on embryo implantation / A.W. Horne, H.O. Critchley // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – V. 25, № 6. – P. 483-489.
147. Hysterectomy prevention using the uterine hollow obliterations (HYUNHO) method for placenta previa / T.H. Kim, H.H. Lee, J.M. Kim et al. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 39, № 4. – P. 462-465.
148. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy / T. Samejima, K. Koga, H. Nakae // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – V. 185. – P. 28-32.

149. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids / X. Zhang, B. Lu, X. Huang et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 2. – P. 730-737.
150. Involvement of FKHR (FOXO1) transcription factor in human uterus leiomyoma growth / K.A. Kovács, F. Lengyel, F. Wilhelm et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 4. – P. 1491-1495.
151. Istre, O. Management of symptomatic fibroids: conservative surgical treatment modalities other than abdominal or laparoscopic myomectomy / O. Istre // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – V. 22, № 4. – P. 735-747.
152. Kelly, B. A. Does the surgical approach used for myomectomy influence the morbidity in subsequent pregnancy? / B. A. Kelly, P. Bright, I. Z. Mackenzie // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – V. 28, №1. – P. 77–81.
153. Khan, A.T Uterine fibroids: current perspectives / A.T Khan, M. Shehmar, J.K Gupta // *Int. J. Women's Health.* – 2014. – V. 6 – P. 95–114.
154. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – V. 36, № 3. – P.240-247.
155. Laparoscopic transient uterine artery occlusion and myomectomy for symptomatic uterine myoma / L. Li, Y. Li, H. Xu et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95, № 1. – P. 254-258.
156. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results / M. Malzoni, R. Tinelli, F. Cosentino et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 93, №7. – P. 2368-2373.
157. Wei, J. J. Cellular senescence in usual type uterine leiomyoma / J. Laser, P. Lee, J. J. Wei // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 6. – P. e80.
158. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances / G. Levy, M. J. Hill, S. Beall et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – V. 29, N 8. –P. 703–712.

159. Leiomyosarcoma arising in a patient with prior mitotically active leiomyoma / J. H. Kim, Y. J. Choi, D. C. Kim et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – V. 36, № 1. – P. 187–190.
160. Lethaby, A. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids / A. Lethaby, B. Vollenhoven, M.C. Sowter // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2001. – N 2. – CD000547.
161. Levy, B. S. Modern management of uterine fibroids / B. S. Levy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2008. – V. 87, № 8. – P. 812–823.
162. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study / G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №6. – P. 2296-2300.
163. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata / S.H. Eisinger, S. Meldrum, K. Fiscella et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – V. 101, № 2. – P. 243-250.
164. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for leiomyoma-associated infertility / E.V. A. Bouwsma, K.R. Gorny, G.K. Hesley et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 96, № 1. – P. e9-e12.
165. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care / E.D. Levens, R. Wesley, A.Premkumar et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 200, № 5. – P. 537 e1-7.
166. Makker, A. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity / A. Makker, M. M. Goel // *Reprod. Sci.* – 2013. – V. 20, № 6. – P. 631-638.
167. Marret, H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer, S. Bendifallah, J. L. Brun, I. De Jesus, J. Derrien, G. Giraudet, V. Kahn, M. Koskas, G. Legendre, J. P. Lucot, J. Niro, P. Panel, J. P. Pelage, H. Fernandez // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – Vol. 165, N 2. – P. 156-164.

168. Metwally, M. Surgical treatment of fibroids for subfertility / M. Metwally, Y. C. Cheong, A. W. Horne // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – N 11. – CD003857.
169. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids / P. Bhave Chittawar, S. Franik, A.W. Pouwer et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 10. – CD004638.
170. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate / O. Yoshino, O. Nishii, Y. Osuga et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2012. – V. 19, № 1. – P. 63-67.
171. Duhan, N. Uterine myomas revisited / N. Duhan, D. Sirohiwal // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.* – 2010. – V. 152, № 2. – P. 119-125.
172. Olive, D.L. The surgical treatment of fibroids for infertility / D. L. Olive // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – V. 29, № 2. – P. 113-123.
173. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids / J. Qin, J. Y. Chen, W.P. Zhao et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – V. 117, № 3. – P. 273-277.
174. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results / V. Froeling, K. Meckelburg, N. F. Schreiter et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – V. 82, № 12. – P. 2265-2269.
175. Oxytocin-induced cell growth proliferation in human myometrial cells and leiomyomas / M. Busnelli, V. Rimoldi, P. Viganò et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №5. –P. 1869-1874.
176. Pakiz, M. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: two different disorders? / M. Pakiz, U. Potocnik, I. But // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №6. – P. 2291-2295.
177. Parker, W. H. Uterine myomas: management / W. H. Parker // *Fertil. Steril.* – 2007. – V. 88, N 2. – P. 255–271.
178. Pérez-López, F. R. EMAS position statement: management of uterine fibroids / F. R. Pérez-López, L. Ornat, I. Ceausu, H. Depypere, C. T. Erel, I.

- Lambrinoudaki, K. Schenck-Gustafsson, T. Simoncini, F. Tremollieres, M. Rees
// *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79, N 1. – P. 106-116.
179. Pregnancy after uterine fibroid embolization / J.M. Pisco, M. Duarte, T. Bilhim et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95, №3. – P. 1121.e5-8.
180. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy / S. Fagherazzi, S. Borgato, M. Bertin et al. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – V. 41, №4. – P. 375-379.
181. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids / J. Rabinovici, M. David, H. Fukunishi et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 93, №1. – P. 199-209.
182. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy / J.B. Dubuisson, C. Chapron, A. Fauconnier, J.V.X. Deffarges et al. // *Hum Reprod.* – 2000. – V. 15, №4. – P. 869–873.
183. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – V. 49, №3. – P. 398–404.
184. Rackow, B.W. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity / B.W. Rackow, H.S. Taylor // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 93, №6. – P. 2027-2034.
- Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata / K.L. Terry, I. De Vivo, S.E. Hankinson et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №7. – P. 2703-2707.
185. Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility to uterine leiomyoma in Han Chinese: a case-control study / Y. Shen, Q. Xu, M. Ren et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – V. 40, №4. – P. 1077–1084.

186. Saldana, T.M. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk / T.M. Saldana, M. Moshesh, D.D. Baird // *Ann. Epidemiol.* – 2013. – V. 23, №5. – P. 286–290.
187. Salman, T. Uterine fibroids, management and effect on fertility / T. Salman, C. Davis // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 22, N 4. – P. 295–303.
188. Sami Walid, M. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids / M. Sami Walid, R.L. Heaton, // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 23, №4. – P. 273-277.
189. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts / D.D. Baird, T.A. Garrett, S.K. Laughlin et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95, № 1. – P. 242-246.
190. Stewart, E.A. The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know / E.A. Stewart, C.C. Morton // *Obstet. Gynec.* – 2006. – V. 107, №4. – P. 917–921.
191. Taran, F.A. Racial diversity in uterine leiomyoma clinical studies / F.A. Taran, H.L. Brown, E.A. Stewart // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, №4. – P. 1500-1503.
192. Taran, F.A. Understanding cellular leiomyomas: a case-control study / F.A. Taran, A.L. Weaver, B.S. Gostout et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 203, №2. – P. 109 e1-6.
193. The antifibrotic drug halofuginone inhibits proliferation and collagen production by human leiomyoma and myometrial smooth muscle cells / M.M. Grudzien, P.S. Low, P.C. Manning et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 93, №4. – P. 1290-1298.
194. The burden of uterine fibroids in five European countries / E. Downes, V. Sikirica, J. Gilabert-Estelles et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – V. 152, №1. – P. 96-102.
195. The effect of myomectomy on health-related quality of life of women with myoma uteri / S. Dilek, D. Ertunc, E.C. Tok et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – V.36, № 2. – P. 364–369.

196. The Impact of Uterine Leiomyomas on Reproductive Outcomes / H. Cook, M. Ezzati, J.H. Segars et al. // *Minerva Ginecol.* – 2010. – V. 62, №3. – S. 225–236.
197. The normal human myometrium has a vascular spatial gradient absent in small fibroids / E. Aitken, A. Khaund, S.A. Hamid et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – V. 21, №10. – P. 2669–2678.
198. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – V. 165, №2. – P. 156-164.
199. Tian, Y. Analysis of the risk factors for postoperative residue, relapse following myomectomy / Y. Tian, Y. Dai // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2014. – V. 49, № 8. – P. 594-598.
200. Thubert, T. Surgical treatment: Myomectomy and hysterectomy; Endoscopy: A major advancement / T. Thubert, H. Foulot, M. Vinchant, P. Santulli, P. Marzouk, B. Borghese, C. Chapron // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 104-121.
201. Tropeano, G. Non-surgical management of uterine fibroids / G. Tropeano, S. Amoroso, G. Scambia // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – V. 14, № 3. – P. 259–274.
202. Use of uterine vessel occlusion in the management of uterine myomas: two different approaches / W. L. Lee, W. M. Liu, J. L. Fuh et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94, № 5. – P. 1875-1881.
203. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms / A. Torre, B. Paillusson, V. Fain et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – V. 29, № 3. – P. 490-501.
204. Van der Kooij, S.M. Uterine artery embolization: Long term follow-up and implementation / S.M. van der Kooij, W.M. Ankum, W.J.K. Hehenkamp // [https://pure.uva.nl/ws/files/2234362/126769_thesis.pdf]

205. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol- O -methyltransferase / C. Sharan, S. K. Halder, C. Thota et al. // Fertil. Steril. – 2011. – V. 95, № 1. – P. 247-253.
206. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy / M. J. Voogt, H. Trillaud , Y. S. Kim et al. // Eur. Radiol. – 2012. – V. 22, № 2. – P. 411-417.
207. Wallach, E. E. Uterine myomas: An overview of development, clinical features, and management / E. E. Wallach, N. F. Vlahos // Obstetrics and gynecology. – 2004. – Vol. 104, N 2. – P. 393-406.
208. Wyatt, K.M. Determination of total menstrual blood loss / K. M. Wyatt, P. W. Dimmock, T. J. Walker, P. M. O'Brien // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 76, N 1. – P. 125-131.

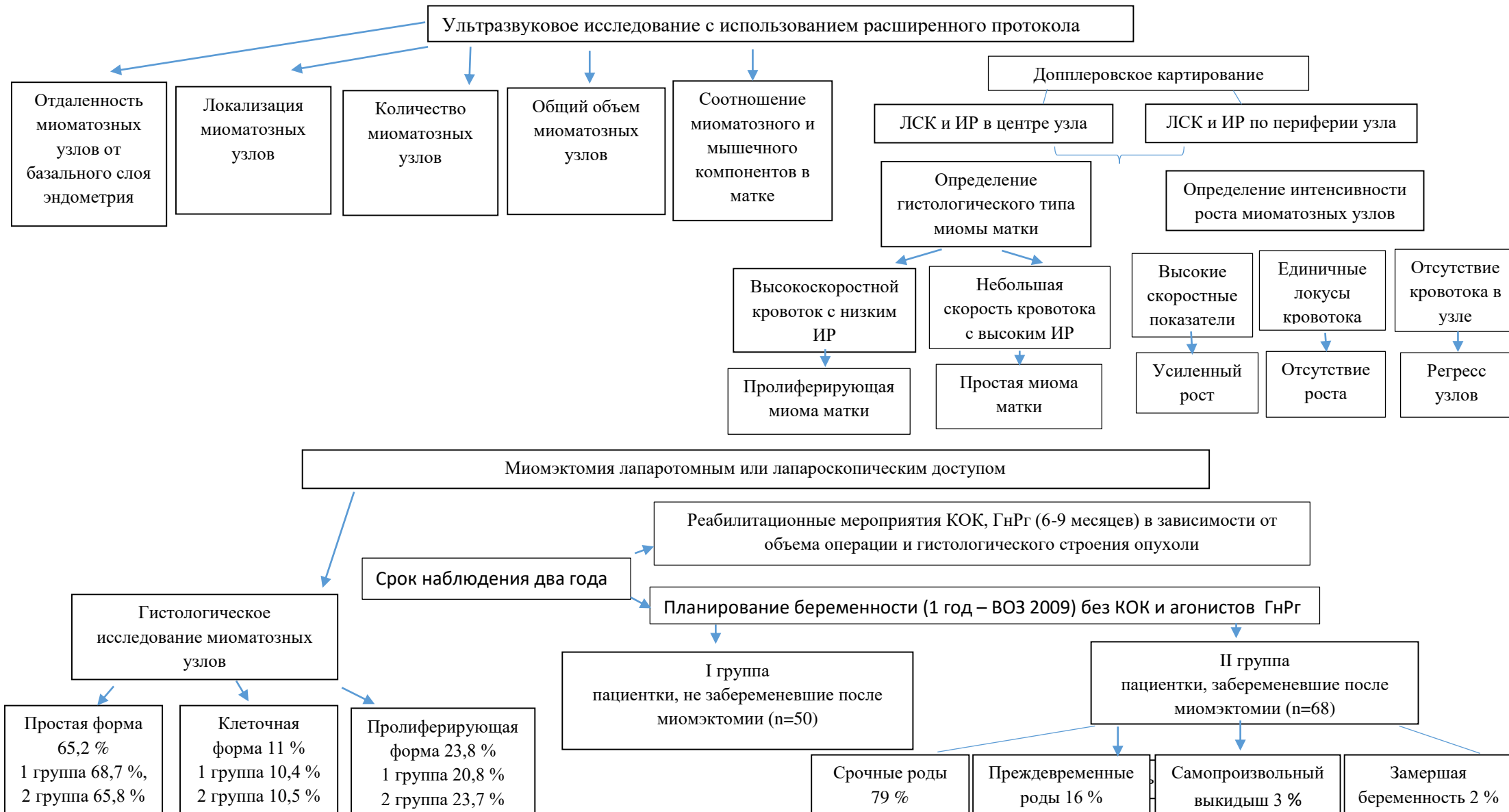
ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России»
 Диагностический центр, отделение ультразвуковой диагностики

ПРОТОКОЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАЛОГО ТАЗА

(трансвагинальное, трансабдоминальное сканирование)

Ф.И.О. _____ Ультразвуковой сканер: _____
 Возраст: _____ Дата исследования: _____
 Первый день последней менструации _____ День менструального цикла / Менопауза _____
 Тело матки определяется _____
 Положение: обычное, в ретропозиции, отклонено влево, вправо _____
 Форма: обычная, шаровидная, неправильная Размеры: обычные, уменьшены, увеличены _____
 Длина тела: мм _____ Толщина тела: мм _____ Ширина тела: мм _____
 Толщина передней стенки _____ мм _____ Толщина задней стенки _____ мм _____
Строение миометрия: не изменено/ изменено за счет очаговых образований..
Характеристика миоматозных узлов:
 - по передней стенке; - по задней стенке; – в дне матки; - по левой/правой боковой стенке
Локализация:
 - субмукозная («на ножке»), <50 % узла в эндометрии, > 50 % узла в эндометрии)
 - интрамуральная (контактирует с эндометрием, 100 % интрамуральная)
 - субсерозная (на > или = 50% интрамуральная;< 50 % интрамуральная; «на ножке»)
 - прочие _____
 Размеры и количество миоматозных узлов:
Объем каждого из узлов: d1(длина)×d2(толщина)×d3(ширина)×0,52
Общий объем миоматозных узлов: например V узла 1 + V узла 2 + V узла 3
Отдаленность узлов от базального слоя эндометрия:
 - < 5 мм; - от 5 мм до 15 мм; - > 15 мм
Кровоток по периферии миоматозных узлов:
 - единичные локусы кровотока / интенсивный, -ЛСК, RI _____
 Толщина функционального слоя эндометрия _____ мм (с учетом цикла: не утолщена)
 Строение эндометрия: не изменено / изменено за счет _____
 Полость матки: не расширена/ расширена до _____ мм
 Контуры эндометрия на границе с внутренним мышечным слоем: четкие / нечеткие _____
 Шейка матки: визуализируется, обычных размеров _____
 Строение шейки: не изменено, изменено за счет _____
 Цервикальный канал: не расширен / расширен до _____ мм
Правый яичник : визуализируется _____
 Размеры не увеличены, расположение типичное _____
 Длина: _____ мм _____ Толщина: _____ мм _____ Ширина: _____ мм _____
 Форма обычная Строение: не изменено _____
Левый яичник: визуализируется _____
 Размеры не увеличены, расположение типичное _____
 Длина: _____ мм _____ Толщина: _____ мм _____ Ширина: _____ мм _____
 Форма обычная Строение: не изменено _____
 Свободная жидкость в позадиматочном пространстве:
 не выявлена/ выявлена в незначительном количестве (в умеренном, большом)
 Патологические образования в области малого таза: не выявлены / выявлены
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Женщины репродуктивного возраста с бесплодием, ассоциированным с миомой матки



Красноярский государственный медицинский
университет

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии
Лечебного факультета КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Анкета по клинико-лабораторному обследованию пациенток
с миомой матки № _____
Группа _____

1. Ф.И.О.
2. Адрес
3. Возраст
 - до 25 лет
 - 26 - 30 лет
 - 30 - 34 года
 - 35 – 40 лет
 - 40 – 45 лет
4. Профессия, место работы
5. Рост
6. Вес
7. ИМТ
 - менее 18,5 кг/м²
 - от 18,5 до 25 кг/м²
 - более 25 кг/м²
8. Менархе
 - до 12 лет
 - до 13 лет
 - до 14 лет
 - до 15 лет
 - до 16 лет
 - после 16 лет
9. Менструальный цикл:
 - регулярный
 - нерегулярный
 - болезненный
 - безболезненный
 - месячные обильные (более 150 мл - частая смена прокладок, каждые 2 часа)
 - месячные скудные (менее 50 мл)
 - мажущие выделения до и после
10. Наследственность
 - у матери миома матки
 - у матери гиперплазия (рак) эндометрия
 - у матери эндометриоз
 - миома матки у кровных родственников (родных бабушек, теток, сестер)
11. Наличие болевого синдрома

- да
 - нет
12. Время появления первых клинических симптомов миомы:
 - менее 6 месяцев назад
 - 6-12 месяцев
 - больше 1 года
 13. Динамика прогрессирования заболевания
 - усиление болевого синдрома
 - да
 - нет
 - появление перименструальных кровянистых выделений
 - да
 - нет
 - увеличение длительность и обильности менструации
 - да
 - нет
 - рост миоматозных узлов по УЗИ – да
 - нет
 14. Сопутствующие гинекологические заболевания
 - Эндометриоз
 - Остр. или хр. сальпингит, оофорит, эндометрит
 - Заболевания шейки матки
 - Наличие бесплодия
 - первичное
 - вторичное
 - Аномалии развития матки
 15. Патология эндометрия (гиперплазия, полипы)
 - есть
 - нет
 16. Половая жизнь (с какого возраста)
 - до 16 лет
 - до 18 лет
 - до 20 лет
 - после 21 года
 - после 25 лет
 17. Бесплодие
 - первичное
 - вторичное
 18. Длительность бесплодия
 - 1 год
 - 2-5 лет
 - более 5 лет
 19. Первая беременность наступила
 - сразу с началом половой жизни
 - через год
 - через два года

- через 3 – 5 лет
 - беременностей не было
20. Исход первой беременности
 - медицинский аборт
 - самопроизвольный выкидыш
 - рождение ребенка
 - мертворождение
 - внематочная беременность
 21. Чем закончилась предыдущие беременности
 - медицинский аборт
 - самопроизвольный выкидыш
 - рождение ребенка
 - мертворождение
 - внематочная беременность
 22. Течение родов
 - осложненные
 - не осложненные
 - не было родов
 23. Контрацепция в анамнезе
 - не использовалась
 - барьерные методы (презерватив)
 - гормональный метод (КОК, кольцо)
 - ВМС
 - прерванный половой акт, календарный метод
 24. Перенесенные ранее ИППП
 - хламидиоз
 - трихомониаз
 - гонорея
 - герпес
 - микоплазмоз
 25. Экстрагенитальные заболевания
 - заболевания сердечно сосудистой системы
 - заболевания органов дыхания
 - заболевания ЖКТ
 - заболевания эндокринной системы
 - анемия
 - заболевания почек
 - заболевания ЦНС
 26. Давность заболевания миомой матки
 - до 1 года
 - до 2 лет
 - до 3 лет
 - до 5 лет
 - более 5 лет
 27. Рост миоматозных узлов
 - медленный (до 10 мм в год)

- умеренный (от 10 до 20 мм в год)
 быстрый (более 20 мм в год)
 28. Лечение миомы матки ранее и оперативные вмешательства
 да
 нет
 28.1. Способы лечения:
 фитотерапия
 лапароскопическая миомэктомия
 лапаратомическая миомэктомия
 ЭМА
 КОКИ
 агонисты ГТГ
 гестагены
 28.2 Результаты гистологического исследования:

Данные УЗИ

29. Размеры матки
 длина
 ширина
 передне-задний размер
 30. Форма матки:
 обычная
 шаровидная
 неправильная
 двурогая
 седловидная
 31. Толщина передней стенки мм
 Толщина задней стенки мм
 32. Строение миометрия:
 32.1 Количество миоматозных узлов
 один
 два
 3-5
 более 5
 32.2 Характер роста миоматозных узлов
 интрамуральный 100%
 интрамуральный, контактирующий с эндометрием
 субсерозный на $\geq 50\%$ интрамуральный
 субсерозный $< 50\%$ интрамуральный
 субсерозный на ножке
 субмукозный
 смешанный
 32.3 Локализация миоматозных узлов
 передняя стенка
 задняя стенка
 в области перешейка
 в области дна матки
 по левой боковой стенке

- по правой боковой стенке
 32.4 Размеры миоматозных узлов
 32.5 Соотношение миоматозного и мышечного компонентов
 1:2
 2:1
 1:1
 32.6. Общий объем миоматозных узлов
 32.7 Наличие дегенеративных изменений в миоматозных узлах
 есть
 нет
 32.8 Отдаленность миоматозных узлов от базального слоя эндометрия
 менее 5 мм
 от 5 мм до 15 мм
 более 15 мм
 33. Эндометрий
 толщина функционального слоя
 деформирован
 не деформирован
 34. Левый яичник
 размеры
 структура
 объем
 35. Правый яичник
 размеры
 структура
 объем
Данные доплерометрии
 36. Состояние кровотока в центре миоматозных узлов
 ИР
 ЛСК
 37. Состояние кровотока по периферии миоматозных узлов
 ИР
 ЛСК
 38. Вариант миомы матки при УЗИ
 простая
 пролиферирующая
 39. Дата операции
 40. Объем оперативного вмешательства

41. Доступ оперативного вмешательства
 лапаратомия
 лапароскопия
 42. Количество удаленных узлов во время операции
 один
 два
 три
 5 и более
 43. Интраоперационная кровопотеря
 до 100 мл
 до 200 мл
 до 300 мл
 до 400 мл
 до 500 мл
 более 500 мл
 кровопотеря в мл ____
 44. Длительность операции
 до 30 мин.
 до 40 мин.
 до 50 мин.
 до 60 мин.
 до 70 мин.
 до 80 мин.
 до 90 мин.
 продолжительность операции в мин. _____
 45. Наступление беременности после операции
 да
 нет
 45.1 Время наступления беременности
 через 6 – 12 мес.
 через 1 – 2 года
 через 3 года
 46. Наступление беременности
 естественным путем
 ЭКО
 47. Беременность закончилась
 срочными родами
 преждевременными родами
 самопроизвольным выкидышем
 замершей беременностью
 медицинским абортom