

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 618.14: 616-08

МПК: А61В5/107; А61Н1/00

Битемирова Шолпан Космуратовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ С
ЦЕЛЮ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

6М110100 – «Медицина»

Диссертация на присуждение академической степени
магистра

Научный руководитель: к.м.н. Искаков С.С.

Официальный оппонент: к.м.н. Глеубердиева Ф.Н.

Астана 2016

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1.СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы).....	14
1.1 Эпидемиология и классификация миомы матки.....	14
1.2 Влияние миомы матки на репродуктивную функцию женщины.....	16
1.2.1 Влияния миомы матки на акушерские исходы беременности.....	19
1.3 Существующие подходы к лечению миомы матки.....	20
1.4 Новые фармакологические возможности лечения миомы матки.....	26
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Дизайн исследования.....	29
2.2 Методы обследования.....	30
2.2.1 Общеклиническое обследование.....	30
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	31
2.2.2.1 Исследование гормонального профиля.....	31
2.2.2.2 Лабораторное обследование мужчин в браке.....	32
2.2.3 Инструментальный метод обследования репродуктивной системы.....	32
2.2.3.1 Ультразвуковое исследование органов малого таза.....	32
2.2.3.2 Оценка состояния маточных труб.....	33
2.3 Статистическая обработка результатов.....	33
3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	34
3.1 Частота рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии у женщин репродуктивного возраста (ретроспективное исследование).....	34
3.2 Результаты изучения частоты наступления беременности после миомэктомии.....	45
4.СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	50
4.1 Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациенток.....	50
4.2 Сравнительный анализ гормонального исследования и материалов ультразвукового исследования органов малого таза.....	55
5.СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА.....	60
5.1 Динамика изменения объемов миоматозных узлов при лечении.....	60
5.2 Результаты изучения изменений гормонального исследования (овариального резерва) после лечения.....	65

5.3 Результаты изучения частоты наступления беременности после проведенного курса лечения улипристалом ацетатом.....	66
5.4 Алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУР.....	79

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года №194-IV.

2. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

3. ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

4. ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

5. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

6. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

7. ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации были применены следующие стандартные термины с соответствующими определениями:

Репродуктивный потенциал – это потенциальные возможности рождаемости или уровень физического и психического состояния отдельного человека (комплексный индивидуальный показатель, отражающий единство биологического и социального состояния индивидуума), который в оптимальном случае позволяет воспроизводить здоровое потомство и обеспечивать баланс репродуктивного здоровья.

Овариальный резерв – функциональный резерв яичника, который определяет его способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой. Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы женщины и снижается с увеличением возраста.

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия репродуктивной системы, ее функции и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию психосексуальных отношений в семье.

Репродуктивное поведение – система действий и отношений, опосредующих рождение или отказ от рождения ребенка в браке или вне брака, оно предполагает полное осуществление репродуктивного цикла (зачатие – беременность – роды).

Маркеры состояния овариального резерва – возраст женщины, уровни антимюллерова гормона (АМГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), объем яичников и количество антральных фолликулов в них.

Апоптоз – генетически обусловленный процесс физиологической гибели клеток.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

E ₂	эстрадиол
SOGC	Общество акушеров и гинекологов Канады
aГнРГ	аналоги гонадотропин рилизинг гормонов
АМГ	антимюллеров гормон
АОБ №2	Акмолинская областная больница №2
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ДА	дисперсионный анализ
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ПРЛ	пролактин
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
СМПР	селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
Т	тестостерон
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
УПА	улипристал ацетат
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭМА	эмболизация маточных артерий

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Распределение количество миомэктомии по годам.....	34
Таблица 2	Структура основных предъявляемых жалоб до миомэктомии.....	36
Таблица 3	Репродуктивный анамнез пациенток, оперированных в 2010-2014 гг.....	37
Таблица 4	Распределение пациенток по методам реабилитационной терапии после миомэктомии.....	42
Таблица 5	Распределение больных с рецидивом после проведенной миомэктомии в 2010-2014гг. по группам методов реабилитационной терапии.....	43
Таблица 6	Частота наблюдаемых рецидивов по группам.....	44
Таблица 7	Результаты статистических расчетов по частоте выявленных рецидивов	44
Таблица 8	Репродуктивное поведение пациенток.....	45
Таблица 9	Характеристика пациенток, которые планировали беременность после миомэктомии по методам реабилитационной терапии.....	46
Таблица 10	Количество наступивших беременности после миомэктомии в зависимости от методов послеоперационной реабилитационной терапии.....	48
Таблица 11	Распределение пациенток по частоте наступления беременности после миомэктомии.....	49
Таблица 12	Результаты статистического сравнения групп.....	49
Таблица 13	Распределение пациенток с миомой матки по возрасту....	50
Таблица 14	Описательная статистика для исследуемых групп пациенток по возрасту.....	51
Таблица 15	Распределение по локализация миоматозных узлов по типам у обследованных пациенток.....	52
Таблица 16	Характеристика основных жалоб обследованных пациенток.....	53
Таблица 17	Описательная статистика групп по характеру менструальной функции исследуемых женщин в период обследования.....	53
Таблица 18	Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп.....	54
Таблица 19	Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых выборок.....	54
Таблица 20	Структура гинекологических заболеваний обследованных пациенток.....	55

Таблица 21	Показатели гормонов у обследованных пациенток до лечения.....	56
Таблица 22	Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп по уровню гормонов до лечения.....	56
Таблица 23	Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых групп по уровню гормонов до лечения.....	57
Таблица 24	Данные ультразвукового исследования пациенток до лечения на 5-7 день менструального цикла.....	57
Таблица 25	Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп по данным УЗИ исследований.....	58
Таблица 26	Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых групп по данным УЗИ исследований.....	58
Таблица 27	Динамика объема максимальных миоматозных узлов и миомы матки у пациенток до и после лечения.....	60
Таблица 28	Результаты статистического анализа динамики изменений показателей УЗИ исследований пациенток в основной группе до лечения и после лечения, на 4 и 9 месяц.....	62
Таблица 29	Результаты факторного анализа динамики изменений клинических показателей в исследуемых группах пациентов.....	63
Таблица 30	Показатели гормонов после проведенной терапии УПА.....	65
Таблица 31	Результаты статистического сравнения уровней гормонов до и после лечения в основной исследуемой группе.....	65
Таблица 32	Частота наступления беременности после лечения УПА.....	66
Таблица 33	Результаты статистических расчетов по частоте наступления беременности после проведенной терапии.....	66
Рисунок 1	Классификация миомы матки в зависимости от локализации, FIGO, 2011 г.....	15
Рисунок 2	Распределение пациенток по возрастной группам.....	34

Рисунок 3	Локализация миоматозных узлов в толще матки до миомэктомии.....	35
Рисунок 4	Примененные методы лечения до миомэктомии.....	38
Рисунок 5	Множественные миоматозные узлы (38 штук).....	39
Рисунок 6	Вылущивание всех миоматозных узлов, независимо от размеров.....	39
Рисунок 7	Миоматозный узел едином конгломератом, интралигаментарное расположение.....	40
Рисунок 8	Миоматозный узел в сочетании с аденомиозом.....	40
Рисунок 9	Гистограмма распределения по количеству миоматозных узлов у больных с миомой матки, оперированных в 2010-2014гг. в АОБ №2.....	40
Рисунок 10	Распределение выявленных рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии.....	43
Рисунок 11	Характеристика пациенток, которые планировали беременность после миомэктомии по методам реабилитационной терапии.....	46
Рисунок 12	Характеристика репродуктивной функции женщин до проведения миомэктомии.....	47
Рисунок 13	Частота наступления беременности после миомэктомии	48
Рисунок 14	Распределение пациенток с миомой матки по возрасту.....	51
Рисунок 15	Распределение по локализация миоматозных узлов по типам у обследованных пациенток.....	52
Рисунок 16	Средний % уменьшения миоматозных узлов после окончания лечения.....	60
Рисунок 17	УЗИ органов малого таза до начало лечения.....	61
Рисунок 18	УЗИ органов малого таза на 4 месяц лечения.....	61
Рисунок 19	УЗИ органов малого таза после лечения, на 6 месяц.....	61
Рисунок 20	График динамики изменения среднего объёма макс узлов до и после лечения в основной группе.....	62
Рисунок 21	Диаграмма размахов средних по показателю среднего объёма максимальных узлов в группах пациенток по времени от начала лечения и на 6 месяц после лечения.....	64
Рисунок 22	Диаграмма размахов для средних по объёму матки в исследуемых группах пациенток по времени от начала лечения и до 6 месяцев после лечения.....	64
Рисунок 23	Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с целью реализации репродуктивной функции.....	71

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Миома матки является широко распространённой опухолью женской половой системы [1]. В структуре гинекологической заболеваемости занимает второе место, уступая воспалительным заболеваниям органов малого таза [2,3]. Данная патология репродуктивной системы затрагивает примерно от 35 до 77 % женщин репродуктивного возраста [4]. В последние годы многие исследователи наблюдают тенденцию к «омоложению» миомы матки, чаще выявляя у женщин в возрасте 20 - 30 лет и моложе [5,6]. Увеличение заболеваемости может быть обусловлена с совершенствованием методов диагностики и широким применением «агрессивных» акушерских и гинекологических вмешательств [6,7].

По данным мировой литературы, миома матки остается и признается главной причиной гистерэктомий [8]. В Европейском союзе ежегодно проводится около 300 тысяч хирургических операций по поводу миомы матки, из них приблизительно 230 тысяч гистерэктомий [9]. По статистике Соединённых Штатов Америки, ежегодно выполняется 600 тысяч гистерэктомий, среди них в 60% случаев причиной является миома матки [10].

Основными симптомами миомы являются маточные кровотечения и боли в области малого таза, которые существенно снижают качество жизни пациенток [11,12]. Однако, данная доброкачественная опухоль отрицательно влияет не только на качество жизни женщины, также на ее репродуктивную функцию и акушерские исходы беременности [4].

В настоящее время, по разным оценкам, миома матки может ассоциироваться с бесплодием в 5-10%, и быть единственной причиной бесплодия — от 1 до 3% [13]. Однако, по последним данным Татарчук Т.Ф. (2015), миома матки в 48-55,3% может приводить к бесплодию, в 10-30% случаев к осложнениям беременности, в 14-18% может стать причиной невынашивания [14].

Миомэктомия наиболее часто применяется для женщин с целью сохранения репродуктивной функции [15]. Несмотря на то что миомэктомия позволяет женщине сохранить генеративную функцию, данная операция не устраняет причину заболевания и не предотвращает возникновения рецидивов. После миомэктомии вероятность возникновения рецидива опухоли составляет 45-55% в течение 5 лет [16,17].

На сегодняшний день, для многих пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию и избежать хирургического вмешательства сохраняется необходимость эффективного медикаментозного лечения [8]. Консервативная терапия миомы матки не имеет широкого применения среди врачей. Возможности консервативного лечения ограничены в качестве симптоматической терапии при небольших миоматозных узлах или предоперационной подготовки.

До недавних времен, традиционно, с целью уменьшения объема матки в предоперационном периоде проводилась адъювантная терапия с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов – аГнРГ, что позволяло в дальнейшем минимизировать объем хирургического вмешательства [8,15, 18,19,20,21]. Несмотря на достаточную эффективность, использование аГнРГ ограничено выраженными побочными эффектами, которые оказывают существенное влияние на качество жизни женщин [7].

В последние годы в качестве перспективного кандидата на консервативное лечение миомы матки выступает улипристала ацетат, селективный модулятор прогестероновых рецепторов. Данный препарат эффективно купирует симптомы, связанные с миомой матки и сокращает размеры миоматозных узлов [1,9,22]. Улипристала ацетат обладает селективным антипролиферативным, антифибринолитическим и проапоптотическим действием, не затрагивая здоровые миоциты [1,6,23,24]

Учитывая чёткую тенденцию к развитию миомы матки у молодых и даже юных пациенток, а также то, что в современных условиях женщины зачастую реализуют репродуктивную функцию после 30 лет, актуальны вопросы восстановления фертильности и профилактики рецидивирования миомы матки.

Цель исследования

Оптимизировать алгоритм ведения пациенток с миомой матки фертильного возраста.

Задачи исследования

1. Определить частоту рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии.
2. Выявить частоту реализации репродуктивной функции после миомэктомии.
3. Предложить оптимальный алгоритм ведения больных с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции.

Материалы и методы исследования

Работа проведена в несколько этапов:

I этап – был проведен ретроспективный анализ 79 карт стационарных больных репродуктивного возраста, которым была произведена операция миомэктомия с 2010 по 2014 год включительно, в гинекологическом отделении «Акмолинской областной больницы №2».

Данный этап включал в себе определения частоты рецидивов миомы матки в зависимости от методов реабилитационной терапии и изучение частоты наступления беременности после проведенной миомэктомии. С данной целью нами проведено осмотр 75 больных, подвергшихся операции миомэктомии в 2010-2014 гг.

II этап – проспективное исследование. Проведено комплексное клиничко-лабораторное и морфологическое обследование 29 женщин репродуктивного

возраста от 23 до 44 лет. При этом, все пациентки имели в анамнезе миому матки в сочетании с первичным или вторичным бесплодием. Из исследования были исключены больные с трубно-перитонеальным, мужским, эндокринным фактором бесплодия. Проведен анализ эффективности применения улипристала ацетата в качестве медикаментозной терапии миомы матки у пациенток репродуктивного возраста с нерешенной генеративной функцией.

III этап – статистическая обработка полученных данных. На основе полученных данных предложен оптимальный алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции.

Научная новизна

Впервые изучена частота рецидивов миомы матки в зависимости от методов реабилитационной терапии и эффективность применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в качестве послеоперационной реабилитационной терапии с целью предотвращения рецидивов после миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста.

Изучено влияние методов послеоперационной реабилитационной терапии после миомэктомии на репродуктивную функцию женщин.

Определено влияние селективных модуляторов прогестероновых рецепторов улипристала ацетата в качестве медикаментозной терапии у больных с миомой матки и бесплодием.

Практическая значимость

Данные, полученные в работе, обосновывают применение послеоперационной реабилитационной терапии после миомэктомии, с целью предупреждения возникновения рецидивов и улучшения детородной функции у больных с миомой матки.

Результаты исследования оптимизируют медикаментозное лечение миомы матки у пациенток с миомой матки и бесплодием: применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов улипристала ацетата уменьшает размеры миоматозных узлов, при этом не оказывает негативного влияния на овариальный резерв. Использование улипристала ацетата в качестве медикаментозной терапии у данного контингента больных снижает объем оперативных вмешательств по поводу миомы матки, и является альтернативой хирургического метода лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

Применение в качестве послеоперационной реабилитационной терапии после миомэктомии индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата, улипристала ацетата снижает частоту возникновения рецидивов.

Миомэктомия с последующим использованием реабилитационной терапии повышает частоту наступления беременности.

Консервативная терапия миомы матки с применением улипристала ацетата у женщин, страдающих бесплодием, улучшает репродуктивный прогноз.

На основании полученных результатов исследования оптимизирован алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции.

Апробация диссертации

Проведена на кафедре акушерства и гинекологии АО «Медицинский университет Астана» 18.04.2016г. Результаты диссертационной работы были представлены в виде докладов на международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, г. Астана (апрель 2015 г; 2016г.) и XIX международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век», Сочи, (Россия, апрель, 2015 г.), в материалах международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы перинатологии», г. Алматы, (июнь, 2015 г.) и 2nd International Students of Health Sciences Conference, Klaipeda University Municipality, (Литва, март, 2016 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 научные статьи, из них 2 - в изданиях, рекомендованных Комитетом в сфере образования и науки МОН РК и 4 тезиса.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников.

Диссертация изложена на 85 страницах машинописного набора, иллюстрирована 34 таблицами и 23 диаграммами, гистограммами и рисунками.

Список использованных источников содержит 108 напечатанных работ, из них 18 на русском и 90 на английском языках.

1. СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (Обзор литературы)

1.1 Эпидемиология и классификация миомы матки

Лейомиомы (миомы, миомы матки) являются доброкачественными образованиями миометрия. Вопрос о частоте доброкачественной опухоли матки среди женского населения остается дискуссионным. Распространённость данного заболевания зависит от возраста, этнической принадлежности женщины, а также в возможности выявлений (большое значение имеет метод диагностики) [25]. Согласно данным, заболеваемость миомой матки среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 20 до 50% [26]. По результатам гистологических экспертиз, их частота превышает более чем в два раза клиническую заболеваемость. Во время патологоанатомической экспертизы образцов матки после гистерэктомии, показатель случаев поражения миомой матки достиг 77% [27]. Это связано с тем, что в большинстве случаев доброкачественная опухоль матки протекает бессимптомно, только в 30% проявляется клинически [28]. По данным крупного исследования на основе ультразвукового скрининга, ближе к 50 годам частота миомы матки возрастает до 70% у женщин европеоидной расы, до 80% среди афроамериканских женщин. При этом о наличии миомы матки сообщили лишь 35% участниц исследования [29]. Значительно ниже уровень распространённости был выявлен у женщин во время проведения стерилизации маточных труб, около 10%. В 2009 году Laughlin и др. среди 4217, женщин проходивших скрининг в первом триместре беременности у 10,7% впервые обнаружили миому матки [30]. Следует отметить, что в своих исследованиях Peddada S. D. и соавторы обнаружили, что темпы роста миомы уменьшаются после 35 лет среди белых женщин, но такая тенденция не наблюдалась среди афроамериканских женщин [31].

На сегодняшний день существует несколько вариантов классификации миомы матки:

Международная классификация болезней X пересмотра определяет 4 варианта миомы матки:

- Д 25.0. Подслизистая миома
- Д 25.1. Интрамуральная миома
- Д 25.2. Субсерозная миома
- Д 25.9. Лейомиома неуточненная

В зависимости от количества узлов миома может быть одиночной или множественной.

В 1995 году Европейской ассоциацией гистероскопистов (ЕАГ) принята гистероскопическая классификация субмукозных узлов, предложенная Wamsteker и de Block [32], определяющая тип миоматозных узлов в зависимости от интрамурального компонента:

- 0. Субмукозные узлы на ножке без интрамурального компонента.

- I. Субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%.
- II. Миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более.
- С 2011 года существует классификация FIGO в зависимости от локализации миоматозных узлов [33].

Классификация лейомиом		Субмукозные (submucosal, SM)			
		0	1		
		2	Внутриполостная «на ножке»		
		1	Меньше 50% узла проникает в эндометрий		
		2	Больше 50% узла расположено в эндометрии		
		Другие (others, 0)		3	Контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная
				4	Интрамуральная
				5	Субсерозная, на $\geq 50\%$ интрамуральная
				6	Субсерозная, на $< 50\%$ интрамуральная
				7	Субсерозная «на ножке»
Смешанные (охватывают как эндометрий, так и серозную ткань)		8	Другая (например, цервикальная, так называемая паразитирующая, др.)		
		Указывают две цифры через дефис: первая указывает на часть узла, связанную с эндометрием, вторая – на часть, расположенную ближе к брюшной полости			
		Например: 2-5	Субмукозная и субсерозная (каждая часть меньшей половины диаметра расположена в эндометрии и брюшной полости, соответственно)		

Рисунок 1 – Классификация миомы матки в зависимости от локализации, FIGO, 2011 [14].

По данной классификации выделяют следующие типы миомы:

Субмукозные (submucosal, SM):

0 тип – внутриполостная «на ножке»;

1 тип – меньше 50% узла проникает в эндометрий;

2 тип – больше 50% узла расположено в эндометрии;

Другие (others, 0):

3 тип – контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная;

4 тип – интрамуральная;

5 тип – субсерозная, $\geq 50\%$ интрамуральная;

6 тип – субсерозная, $< 50\%$ интрамуральная;

7 тип – субсерозная «на ножке»;

8 тип – Другая (например, цервикальная);

Смешанные (охватывает как эндометрий, так и серозную ткань):

2-5 тип – субмукозная и субсерозная (каждая часть меньшей половины диаметра расположена в эндометрии и брюшной полости, соответственно).

1.2 Влияние миомы матки на репродуктивную функцию женщины

Van Heertum K, Barmat L. отмечают, что частота миомы матки увеличивается с возрастом и становится значительной, поскольку все больше женщин откладывают реализацию репродуктивной функции [34]. Однако в последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» миомы матки, чаще встречается у женщин до 30 лет. Это связано с совершенствованием методов диагностики и широким применением «агрессивных» акушерских и гинекологических вмешательств [7]. Учитывая четкую тенденцию к развитию миомы матки у молодых пациенток, а также то, что в современных условиях женщины зачастую реализуют репродуктивную функцию после 30 лет, сохранение фертильности актуально в медицинском и социальном аспектах.

Миома матки негативно влияет не только на качества жизни женщины, также на ее репродуктивную функцию и акушерские исходы беременности [4].

По мнению Carranza-Mamane B. et al., в большинстве случаев миому матки случайно выявляют у пациенток в рамках обследования на бесплодие. Однако частота миомы матки среди популяции женщин, страдающих бесплодием, остается одним из спорных вопросов [35]. По литературным данным, последнее время в многочисленных исследованиях обсуждается вопрос о влиянии миомы матки на репродуктивное здоровье женщин [4,13,14,25,26,34,35,36,37]. 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 [36]. По результатам мета - анализа, проведенного в 2002 году, приблизительно у 5-10% женщин с бесплодием обнаруживается один или несколько миоматозных узлов [37]. В качестве единственной причины бесплодия миома матки выступает в 1-3% случаев [38].

Другие исследователи считают, что миома матки чаще всего встречается у женщин молодого возраста, что эта патология часто сочетается с бесплодием. В то же время у 20% женщин с бесплодием, миома матки является единственной патологией репродуктивной системы, обуславливающей отсутствие или невынашивание беременности [39]. Многие авторы пришли к выводу, что миома матки может вызвать бесплодие среди женщин репродуктивного периода, препятствуя проходимости маточных труб и нарушая транспорт гамет. В настоящее время ясно, что критически важным фактором возникновения бесплодия при миоме является деформация полости матки, вследствие чего изменяется гормональная среда, развитие эндометрия, и возникает «ненормальный» эндометрий [25,38,39,40,41,42,43,44,45,46]. По литературным данным, вопрос о том, насколько миома может выступать единственной причиной бесплодия, мало изучен [25]. Это связано с отсутствием проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований с выделением других факторов бесплодия [37]. Некоторые ученые по результатам рандомизированного проспективного исследования установили, что хирургическое удаление миоматозных узлов ускоряет наступление

беременности от 25 до 45%. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что миома матки все-таки влияет на детородную функцию [45].

Дальнейшее изучение этой проблемы проводилось в направлении того, как количество родов влияет на появление миомы матки. Многие исследования оценивали связь между лейомиомой матки и количеством родов. По итогам, можно предполагать, что количество родов снижает риск возникновения доброкачественной опухоли. Это явление показывает, что беременность и роды защищают организм женщины от возникновения миоматозных узлов. Следовательно, наличие миомы матки может поставить под угрозу беременность и уменьшить паритет пациентки [46,47]. Результаты исследований последних лет показывают, что в некоторых случаях во время послеродовой инволюции матки миома матки существенно уменьшается в размерах. Этот факт возможно объясняет снижение частоты миомы матки у рожавших женщин [25].

По наблюдениям специалистов, влияние миомы матки на репродуктивное здоровье женщины, может быть недооценено, так как диагноз выставляли в первую очередь по итогам бимануального исследования, а не на основании УЗИ или других методов инструментальной диагностики [26]. Как правило, миома матки наблюдается у женщин с репродуктивными нарушениями, такими как бесплодие, невынашивание и акушерские осложнения. Однако эти опухоли не всегда вызывают такую патофизиологию, поэтому важно понять частоту осложнений и причастность миомы матки к этим осложнениям, так же возможность улучшения ситуации с помощью хирургического лечения. Сделать оценку по имеющимся данным на сегодняшний день затруднено в связи с неоднородностью заболевания и сопутствующих факторов, низким качеством исследований [48].

Учеными практического комитета Американского общества репродуктивной медицины в сотрудничестве с Обществом репродуктивных хирургов выделены следующие механизмы при миоме матки, которые могут негативно повлиять на репродуктивную функцию пациенток:

1. Смещение шейки матки может уменьшить влияние сперматозоидов.
2. Расширение или деформация полости матки может помешать миграции и трансформации сперматозоидов.
3. Непроходимость проксимальных отделов маточных труб.
4. Изменение тубоовариальной анатомии, препятствующее «захвату» яйцеклетки.
5. Увеличение сократимости или беспорядочные сокращения матки, которые могут препятствовать движению сперматозоидов или имплантации оплодотворенной яйцеклетки - nidации.
6. Нарушение внутреннего слоя эндометрия и имплантации из-за атрофии или венозного расширения в области и напротив места расположения субмукозной миомы матки.
7. Нарушение кровообращения в эндометрии.
8. Воспалительный процесс в эндометрии или выделения вазоактивных веществ [26].

В 2009 году зарубежными авторами был опубликован систематический обзор о влиянии миомы матки на репродуктивную функцию женщин. По итогам обзора, Pritts E.A., Parker W.H., пришли к выводу, что субсерозные миоматозные узлы не влияют на фертильность, и миомэктомия при таком расположении узла не улучшает репродуктивный потенциал. Наличие интрамуральных миоматозных узлов, вероятнее всего, негативно влияет на фертильность. По мнению авторов, эффективность лечения интрамуральных миоматозных узлов остается неясной. Субмукозная миома матки снижает частоту наступления беременности и имплантации. Проведение миомэктомии при субмукозном расположении узла оказывает положительный эффект на последующую репродуктивную функцию пациентки [49].

Доказано, что от локализации миоматозных узлов зависит влияние миомы матки на репродуктивную функцию.

По итогам имеющихся литературных данных с наибольшей очевидностью можно предполагать следующее:

1) субмукозная форма миомы матки снижает рождаемость и увеличивает число спонтанных абортов;

2) интерстициальные формы миомы вероятнее всего снижают фертильность, но данный вопрос не полностью изучен; они могут также увеличить угрозу выкидыша; но нет твердых доказательств в пользу того, что миомэктомия восстанавливает репродуктивную функцию пациенток;

3) субсерозные формы миомы матки не снижают фертильность, но могут увеличить риск выкидышей;

4) миомы матки увеличивают риск некоторых акушерских осложнений, таких как кесарево сечение, неправильное положение плода во время беременности и родов, послеродовое кровотечение, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, предлежание плаценты и отслойка плаценты [48, 49].

Несмотря на многочисленные научные труды, посвященные данной проблеме, до сих пор не установлена прямая причинно-следственная связь между миомой и бесплодием. В мировом научном обществе широко обсуждаются вопросы влияния миомы матки на генеративную функцию пациенток. Существует много гипотез для объяснения бесплодия, вызванного миомой матки. Некоторые авторы в результате перфузионных исследований выявили, что в участках миометрия с миоматозными узлами кровообращение снижено по сравнению с участками миометрия без миоматозных узлов [50,51,52]. Кровообращение в матке с миомой отличается по сравнению с маткой без миомы. Возможно, это и объясняет воспаление эндометрия и изменение местного гормонального фона в эндометрии, который возможно затрудняет имплантацию эмбриона. Миома также изменяет сократимость матки, что может отрицательно влиять на взаимодействие спермы и яйцеклетки или миграцию эмбриона [37,41]. Это может оказаться особенно верным при наличии нескольких крупных миоматозных узлов с искажением полости матки.

С 2001 по 2010 гг. было опубликовано 6 мета - анализов о влиянии миомы матки на фертильность [37,40,49,53,54,55].

В целом, по результатам исследований доказано, что у женщин с миомой матки снижается фертильность. В зависимости от расположения миоматозных узлов, у пациенток с данным заболеванием репродуктивной системы существенно снижается имплантация и клинические показатели беременности. Успех акушерских исходов беременности у пациенток с миомой матки связан с локализацией миомы матки [48].

1.2.1 Влияния миомы матки на акушерские исходы беременности

По литературным данным, распространенность миомы матки во время беременности, обычно считается не значительной, в пределах от 0,1 до 3,9% [48,56]. Но недавно проведенное проспективное исследование показало, что у 4217 женщин во время проведения УЗИ скрининга первого триместра миома была обнаружена у 10,7% [30]. В литературе часто встречается мнение о том, что миомы матки растут во время прогрессирования беременности, но большинством продольных исследований это не подтверждено [25,54,57]. Есть сведения о том, что только в 15% был отмечен рост миоматозного узла во время беременности. Кроме того, в 62% случаев наблюдался регресс миоматозных узлов диаметром менее 5 см [56]. Между тем известно, что миома может вызвать боли во время беременности из-за нарушения питания миоматозных узлов, что приводит к некрозу узла. Примерно 5-15% женщин с данной доброкачественной опухолью во время беременности нуждаются в госпитализации из-за болей, при этом чаще риск увеличивается у пациенток, с наличием миоматозных узлов диаметром более 5 см [25,54,57].

Во время беременности миома может стать причиной многих акушерских осложнений [25]. Известно, что у беременных женщин с наличием миомы матки частота осложнений беременности до родов варьирует от 10 до 40% [57]. Согласно данным многочисленных исследований, миома может вызвать такие осложнения, как угроза преждевременных родов и преждевременные роды, неправильное положение плода, тазовое предлежание плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовое осложнение, связанное с кровотечением, а также с задержкой плаценты [46,54,56,57].

В литературе, посвященной изучению влияния миомы матки на репродуктивную систему, спорным остается механизм действия миомы матки на осложнения во время беременности. Некоторые авторы полагают, что миома ухудшает растяжимость матки, вследствие чего возникает угроза преждевременных родов и/или преждевременные роды. По мнению других авторов, миома матки повышает уровень окситоцина, что повышает сократительную активность миометрии [57]. При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у беременных с наличием доброкачественной опухоли матки большое значение имеет расположение миоматозного узла. Существует вероятность преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 57%, если миома имеет

ретроплацентарное месторасположение [58]. Данный факт объясняет снижение плацентарного кровообращения в области миомы [25,56,57].

Как полагают исследователи, неправильное положение плода может быть вызвано искажением полости матки миоматозными узлами больших размеров [58]. Наиболее часто описываемым неблагоприятным исходом родов связанным с миомой матки является кесарево сечение. Проведенный обзор литературных данных показал, что частота операции кесарево сечения существенно выше у женщин миомой матки, 48,8% по сравнению с женщинами без миомы, 13,3% [54].

Такой высокий риск кесарево сечения, скорее всего, связан с неправильным положением плода, неблагоприятным течением родов и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Кроме того, женщины с расположением миомы матки в нижнем сегменте матки подвергаются оперативному родоразрешению чаще, чем с локализацией миоматозных узлов в других местах [58].

1.3 Существующие подходы к лечению миомы матки

1. Выжидательная: В амбулаторной практике широко применяется выжидательная тактика ведения больных с миомой матки до 12 недель беременности. Некоторые авторы такой подход считают крайне нежелательным, так как даже самые маленькие миоматозные узлы могут значительно увеличиться в объеме за недолгий промежуток времени. В данном случае, могут быть исключены только аваскулярные и клинически незначимые миоматозные узлы у пациенток в пременопаузальном периоде. У женщин репродуктивного возраста при аналогичных узлах выжидательная тактика может применяться в том случае, если пациентка не планирует беременность в ближайшее время и узел не деформирует полость матки [59,60].

2. Радикальный: гистерэктомия (тотальная или субтотальная). Такой метод неприемлем для женщин, желающих сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию. В современной классификации лечебных подходов гистерэктомия у пациенток репродуктивного возраста рекомендована, только при наличии больших узлов и невозможности использования других методов лечения симптомной миомы.

3. Временно-регрессионный: использование медикаментозной терапии (аГнРГ, антипрогестагены и ингибиторы ароматазы)

Агонисты ГнРГ применяются в предоперационном периоде с целью уменьшения объема матки, улучшения техники удаления миоматозных узлов, снижения осложнений во время операции. Однако, Vercellini и др. показали, что предоперационное назначение агонистов ГнРГ только незначительно снижает кровопотерю и длительность операции, частоту послеоперационных осложнений, время пребывания в стационаре [46]. Другие исследователи выразили обеспокоенность тем, что предоперационное лечение миомы матки агонистами ГнРГ может увеличить риск возникновения рецидивов [61]. По результатам мета-анализа, опубликованного в 2014 году, применение агонистов

ГнРГ в предоперационном периоде уменьшает объем миомы, болевой синдром, повышает уровень гемоглобина и гематокрита. Использование агонистов ГнРГ в качестве предоперационной медикаментозной терапии не повышает риск послеоперационных осложнений и возникновения рецидивов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или альтернативные препараты [62].

Агонисты ГнРГ, связываясь с рецепторами гонадолиберина в гонадотрофах аденогипофиза, угнетают секрецию гонадотропинов, что приводит к снижению секреции ЛГ и ФСГ с последующим снижением эстрогена и прогестерона. Индуцированное гипогонадотропное, гипоэстрогенное состояние приводит к значительному сокращению объема миомы матки в пределах 35-65% в течение 3-6 месяцев. Однако применение препарата ограничено из-за выраженности побочных эффектов, влияющих на качество жизни женщины, а также приводит к остеопорозу при использовании более чем 6 месяцев. К сожалению, после прекращения приема препарата, объемы миомы быстро возвращаются к прежним размерам [63]. В отличие от агонистов, антагонисты ГнРГ конкурентно блокируют рецепторы ГнРГ в гипофизе. Благодаря отсутствию внутренней активации при использовании антагонистов ГнРГ отсутствует эффект «вспышки», что характерно для агонистов ГнРГ. Эффект «вспышки» связан с непродолжительной стимуляцией секреции гонадотропинов, во время которой ЛГ и ФСГ секретируется в больших количествах. Исключение фазы активации приводит к более быстрому подавлению, после 2-х недель применения антагонистов ГнРГ размеры миомы сокращаются на 30% [64]. Как и агонисты ГнРГ, антагонисты ГнРГ не применяются в долгосрочной перспективе, поскольку их благоприятные результаты исчезают после прекращения приема препарата [25]. Аналоги ГнРГ в предоперационном периоде назначаются с целью повышения показателей гемоглобина и гематокрита у больных с тяжелой анемией, а также для уменьшения объема матки, что способствует влагалищному доступу при гистерэктомии [65].

Ингибиторы ароматазы также набирают популярность в качестве лечения миомы матки. Parsanezhad и др. провели рандомизированное контролируемое исследование, сравнив ингибитор ароматазы, летрозол 2,5 мг в день, с агонистом ГнРГ для консервативного лечения миомы матки. По итогам, пероральный прием летрозола в дозе 2,5 мг/сут уменьшает размер миомы на 45,6% по сравнению трипторелином, уменьшающим размер миомы на 33,2%. Кроме того, после 12 недель использования ингибитора ароматазы, никаких существенных изменений ФСГ, ЛГ или эстрадиола не наблюдалось [66].

В последние годы активно используются и изучаются другие медикаментозные методы лечения миомы матки. Модуляторы рецепторов прогестерона являются одними из таких препаратов. Мифепристон, чистый антагонист прогестерона, был описан в лечении миомы матки в 2003 году. Дозы от 5 до 100 мг в день эффективно снижали объем миомы матки. При назначении в дозе 50 мг ежедневно объем миомы снизился на 50% после 12 недель лечения [67]. В 2006 году Fiscella и др. рандомизировали 37 женщин, страдающих

миомой матки для лечения мифепристоном и плацебо препаратом. После 26 недель, в группе, которая получала мифепристон значительно улучшились качество жизни пациенток, на 47% уменьшились объемы миоматозных узлов, повысился уровень гематокрита, а у 41% наступила аменорея [68].

В 2012 году Кокрановское сообщество опубликовало систематический обзор о применении мифепристона в лечении миомы матки. В обзор было включено три исследования с 112 участницами. Авторы сделали вывод, что мифепристон сокращает обильные менструальные кровотечения и улучшает качество жизни больных с миомой матки. Однако препарат не сокращает объемы миомы матки. Авторы пришли к выводу, что прежде чем рекомендовать мифепристон для лечения миомы матки, необходимо хорошо спроектированное рандомизированное контролируемое исследование [69].

В 2013 году кубинские ученые опубликовали результаты исследования, посвященного лечению миомы матки с применением мифепристона в дозах 2,5 и 5 мг в течение 3 месяцев, с последующим наблюдением в течение 9 месяцев. В исследование были включены 220 пациенток 18 лет и выше, с миомой матки. После 3-месячного курса терапии, объем миомы матки сократился на 27,9% и 45,5%, в группах 2,5 мг и 5 мг. Применение препарата в дозе 2,5 мг по сравнению с дозой 5 мг аналогично улучшает качество жизни пациенток [70,71].

3. Стабильно-регрессионный: эмболизация маточных артерий (ЭМА), лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Эти методы позволяют нивелировать симптомы заболевания, уменьшить в размере миоматозные узлы, а в ряде случаев вызвать их экспульсию из матки. Однако в настоящее время широко обсуждается вопрос о целесообразности и безопасности выполнения ЭМА у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность. По данным некоторых исследователей, ЭМА в ряде случаев осложняется нарушением менструальной функции и гипофункцией яичников вплоть до развития аменореи [72,73,74].

Эмболизация маточных артерий или по-другому, эмболизация миомы матки является малоинвазивной процедурой, которая прерывает кровоснабжение миоматозных узлов. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) впервые была представлена Ravina и соавторы в 1995 году [75]. В последнее десятилетие, ЭМА стала популярна как удачная альтернатива хирургического лечения миомы матки. Клинические результаты сопоставимы с результатами оперативного лечения [76]. Миомы уменьшаются на 44% по объему после проведения процедуры в течение трех месяцев [77,78] и 80-95% пациенток чувствовали улучшение. А также процедура ЭМА не требует много времени, имеет низкие риски осложнения и короткие сроки восстановления [79]. Однако ЭМА не рекомендуется для женщин репродуктивного возраста, которые планируют в будущем беременность. Это связано с зарегистрированными случаями транзиторной и постоянной аменореи после ЭМА. Сокращение менструального цикла может увеличивать риск повреждения эндометрия, что может способствовать в дальнейшем аномальным прикреплениям плаценты и/или снижению овариального резерва [80]. Тем не менее, частота

возникновения аменореи не превышает 5% и усугубляется с возрастом или в пременопаузальном периоде [78,81]. Некоторые авторы предполагают, что беременность после ЭМА по сравнению с популяцией женщин без миомы матки имеет ряд осложнений, таких как неправильное положение плода, преждевременные роды, увеличивает риск родоразрешения путем операции кесарево сечение и послеродовых кровотечений [76]. Другие исследователи обнаружили, что после ЭМА количество выкидышей, послеродовых кровотечений и операции кесарево сечения увеличивается по сравнению с контрольной группой беременностей с миомой матки [82]. Mara M. и другие ученые через 3-9 месяцев после проведения ЭМА с помощью гистероскопии оценивали состояния эндометрия. В исследование входили 127 женщин, средний возраст пациенток составило 35,1 лет. Обследование после эмболизации показало нормальные результаты только у 51 пациентки (40,2%). В 59,8% было обнаружено аномальное состояние эндометрия с некрозом тканей (40,9%), внутрисполостное выпячивание миомы (35,4%), «пятно» в поверхности эндометрия (22,1%), внутриматочные синехии (10,2%) и «свищ» между полостью матки и интрамуральным миоматозным узлом (6,3%). В результатах биопсии из аномальных локусов преобладали некроз и/или гиалинизация в 35,4%, несмотря на то, что во время гистероскопии в 78% случаев отсутствовала симптоматика [82]. Такой высокий уровень внутриматочных патологий после эмболизации маточных артерий объясняет высокий показатель выкидышей. ЭМА еще является относительно новым методом лечения. Долгосрочные побочные эффекты относительно фертильности и исходов беременности до сих пор не установлены, что в будущем требует более крупных когортных, мультицентровых исследований [4].

4. Консервативно-пластический: миомэктомия. Целью этого метода является восстановление менструальной и репродуктивной функции. При этом число консервативно-пластических операций на матке остается довольно низким: на протяжении последних 30–40 лет оно не превышает 10–12%. Ограничением к использованию этого метода является отсутствие технической возможности выполнить подобную операцию. Миомэктомия может выполняться лапаротомным, лапароскопическим, роботическим или влагалищным доступом.

Известно, что после выполнения миомэктомии лапаротомным доступом беременность наступает, по различным данным, только у 10–30 % женщин с бесплодием [83]. Частота наступления беременности у женщин с бесплодием и миомой матки после лапароскопической миомэктомии, факторы, влияющие на частоту наступления беременности после миомэктомии, в настоящее время изучены недостаточно. Предполагается, что на морфофункциональное состояние миометрия после миомэктомии влияют размеры и количество удаленных узлов, их локализация, техника оперативного вмешательства, качество шовного материала и вид применяемой хирургической энергии [84]. Так, по некоторым данным, электрокоагуляционное вмешательство вызывает значительную операционную термическую травму и отсроченный некроз

интактного миометрия [85]. Между тем, в настоящее время миомэктомию лапаротомным доступом остается наиболее часто используемой технологией при выполнении данной операции.

Успех после миомэктомии зависит от места расположения миоматозного узла. При расположении узлов интрамурально и субсерозно используется лапароскопический или лапаротомный доступ. Важным показателем результатов миомэктомии является риск такого осложнения беременности и родов, как несостоятельность послеоперационного рубца на матке. При лапароскопическом доступе риск разрыва матки в родах по рубцу после лапароскопической миомэктомии достигает 1% [3]. В некоторых исследованиях частота данного осложнения достигает 2,5% [83]. Описанные в литературе разрывы матки по рубцу после лапароскопической миомэктомии произошли до начала родов [86]. Основной причиной осложнения является неполноценное ушивание раны матки, вследствие чего образуются внутриматочные гематомы, ухудшается заживление раны. Также монополярная электрохирургия и неправильное сопоставление краев раны повышает опасность разрыва [87]. По данным ретроспективного исследования, частота разрывов матки после лапаротомной миомэктомии в родах составила 5,3% [88]. Другие исследователи считают, после абдоминальной миомэктомии риск разрыва матки по рубцу во время беременности является низким (около 0,002%). Частота разрыва матки меньше даже после операции кесарево сечение (около 0,1%). Как правило, пациентки, перенесшие лапароскопическую или лапаротомную миомэктомию родоразрешаются путем операции кесарево сечение [81].

Несмотря на то, что миомэктомию позволяет женщине сохранить генеративную функцию, данная операция не устраняет причину заболевания и не предотвращает возникновение рецидивов. После миомэктомии вероятность возникновения рецидива опухоли составляет 45-55% в течение 5 лет [16,17]. По данным других авторов, риск возникновения рецидивов составляет 15-51% в течение 5 лет после миомэктомии [89]. Такой большой диапазон может быть связан с этническим разнообразием исследовательских групп, а также с различными критериями и методами диагностики рецидива. В прошлом считалось, что вероятность последующего хирургического вмешательства зависит от возраста пациентки на момент первой миомэктомии. Но скорее всего, кумулятивная вероятность рецидива уменьшается, если женщина реализует генеративную функцию после миомэктомии [25].

Hanafı M. в 2005 году опубликовал исследование, посвященное причинам возникновения рецидивов после миомэктомии. По результатам исследования, после лапаротомной миомэктомии 5-летняя кумулятивная вероятность рецидива миомы значительно ниже у пациенток с одиночными узлами (11%) в отличие от пациенток с множественной миомой (74%); если интраоперационный размер матки был до 10 недель частота рецидивов 46%, а у пациенток с размерами матки больше 10 недель составила 82%. А также беременность и роды существенно влияют на частоту возникновения рецидивов у женщин после миомэктомии. 5-летняя кумулятивная вероятность рецидива у пациенток с последующим

паритетом составила 26%, по сравнению 76% в случаях отсутствия паритета. При маленьком интродукционном размере матки и после удаления одиночного миоматозного узла, рецидив заболевания возникает реже. Значение размера матки зависит от количества удаленных миоматозных узлов. Причинно-следственная связь между реализацией репродуктивной функции после миомэктомии и снижением частоты рецидивов остается неясной [90].

По мнению Radosa M. и соавторы, кумулятивный риск рецидивов по прошествии двух лет после лапароскопической миомэктомии составляет 4,9%, пяти лет 21,4%. Возраст пациентки 30-40 лет и наличие более чем одного миоматозного узла идентифицируется как фактор, существенно увеличивающий риск клинических рецидивов после лапароскопической миомэктомии (31,25% и 38,71%, соответственно $p < 0,01$) [91].

В научных работах последних лет высоким остается интерес к рецидивам возникновения миомы матки после проведенной миомэктомии. Эффективность реконструктивно-пластической операции на матке ограничивает высокая частота рецидивов. По данным мировой литературы, данные исследователей по поводу частоты возникновения миомы матки после миомэктомии являются разнообразными. Fedele L. и соавторы опубликовали результаты исследования в 1995 году по частоте возникновения рецидивов после миомэктомии. За 5 лет наблюдения после миомэктомии рецидив миомы матки был установлен в 51% [92]. Некоторые авторы аналогичных исследований за 9 лет наблюдения выявили в 50,7% возникновения рецидивов [93]. В 2001 году Doridot и соавторы изучали частоту возникновения рецидивов после лапароскопических миомэктомии. По результатам исследования, за 2 года количество рецидивов составило 22,9% [94]. Hanafi M. и другие в 2005 году в своих исследованиях по поводу частоты рецидивов после лапаротомной миомэктомии за 5 лет в 62% случаев описывает частоту возникновения рецидивов. Ученые акцентируют внимание на том, что при одиночных миоматозных узлах рецидив миомы возникает намного меньше, 12-22%, по сравнению с множественной миомой матки – 74% [90]. В 2006 году Nishiyama в своих исследованиях констатировали 46% рецидивов миомы матки после лапаротомной миомэктомии за 2 года наблюдения [95].

По результатам мета-анализа 2006 года частота рецидивов после миомэктомии за 5 лет составила 58% [96]. Данные аналогичного мета-анализа 2007 года за 3 года наблюдения указывают частоту рецидивов лапароскопической миомэктомии 36,1%, за 5 лет 52,9%, за 8 лет 84,4%. Необходимость в повторном оперативном вмешательстве из них за 5 лет составило 6,7%, за 8 лет 16% [17].

Таким образом, по итогам многочисленных клинических исследований, посвящённых изучению отдаленных результатов миомэктомии, выделены следующие значимые факторы риска возникновения рецидива опухоли: количество миоматозных узлов более двух, возраст пациентки, гистологический тип опухоли, доступ оперативного вмешательства.

1.4 Новые фармакологические возможности лечения миомы матки

На сегодняшний день существует несколько консервативных методов лечения миомы матки: гормональные (контрацептивы – внутриматочные спирали и пероральные, прогестины, даназол, аГнРГ, аналоги мифепристона) и негормональные – для временного улучшения симптомов – нестероидные противовоспалительные (НПВС) и антифибринолитики [97].

Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) аГнРГ признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптомы, вызванные миомой матки, но объемы миоматозных узлов. Однако учитывая временное воздействие и ограничение применения не более 6 месяцев из-за побочных эффектов являются основополагающими факторами использования аГнРГ для предоперационной подготовки. После отмены терапии в течение 2-3 месяцев миоматозные узлы возвращаются к исходным размерам [98,99,100,101].

В связи данными фактами для более эффективного и безопасного медикаментозного метода миомы матки продолжались поиски в этом направлении. Таким образом, учеными было синтезировано вещество, селективно модулирующее рецепторы прогестерона и подавляющее рост миоматозных узлов, при этом не воздействуя на клетки нормального миометрия [100,101].

Улипристал ацетат, селективный модулятор прогестероновых рецепторов, подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток миомы *in vitro* [102]. Данный селективный модулятор прогестероновых рецепторов является первым пероральным препаратом в своем классе. Свойства процесса блокирования прогестероновых рецепторов в тканях-мишенях улипристала ацетат являются обратимыми. Согласно результатам исследования PEARL II (многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное), прием улипристала ацетата по 1 таблетке в течение 12 недель (в сравнении с инъекцией аГнРГ) способствовал уменьшению объема миомы, остановке маточных кровотечений в среднем на 7 день, и тем самым коррекции анемии у пациенток. При этом препарат не имеет выраженных побочных эффектов, которые ухудшают качество жизни женщин [103].

Механизм действия УПА отличается от других лекарственных препаратов, предложенных ранее для медикаментозной терапии миомы матки. При этом его действия не затрагивают здоровые миоциты. Благодаря этим качествам, препарат переводит клинически значимые узлы миомы в маленькие миоматозные узлы без значительных побочных эффектов [76]. УПА является новым, эффективным, хорошо переносимым лекарственным средством для предоперационной подготовки умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Рандомизированные контролируемые исследования доказали следующие преимущества УПА: препарат эффективно снижает кровотечение, связанное с миомой, что значительно улучшает уровень гемоглобина и гематокрита у пациенток с анемией. А также, препарат значительно снижает размеры матки и по меньшей мере в течение 6 месяцев

после окончания лечения рост миоматозных узлов не возобновляется. По сравнению с аналогами ГнРГ УПА не имеет выраженных побочных эффектов, негативно влияющих на качество жизни пациенток. СМПР подавляет овуляцию без существенного влияния на образование эстрадиола. Концентрация эстрадиола сохраняется в средней фолликулярной фазе и тем самым не вызывает симптомов гипоэстрогении, не оказывает никакого влияния на костный мозг [104].

Препарат оказывает прямое действие на эндометрий. При использовании УПА наблюдается специфическое изменение эндометрия для селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (progesterone receptor modulator associated endometrial changes, РАЕС). Эти изменения можно ошибочно принять за гиперплазию эндометрия. Данные изменения эндометрия наблюдаются у 60% пациенток, и не требуют никаких лечебных вмешательств, а также не являются показаниями для прекращения лечения [102,103,104,105,106,107].

Клинические исследования PEARL I и PEARL II продемонстрировали эффективность применения УПА в качестве предоперационной терапии при больших размерах миоматозных узлов с целью быстрой остановки маточных кровотечений и уменьшений миоматозных узлов. На основании этих двух крупных исследований препарат «Эсмия» (содержит 5 мг УПА) был зарегистрирован в странах Европейского союза в 2012 году. В 2013 году препарат был зарегистрирован в Казахстане.

По итогам исследования PEARL I, маточные кровотечения прекратились у 91% женщин, принимавших УПА в дозе 5 мг, у 92% пациенток, принимавших УПА в дозе 10 мг, и у 19% больных, которые принимали плацебо. Аменорея наступила у 73%, 82% и 6% больных соответственно, при этом у пациенток получавших УПА в большинстве случаев аменорея наступила в первые 10 дней, в среднем на 7 день. По данным УЗИ и МРТ было зарегистрировано уменьшение объемов миоматозных узлов, как минимум на 25% [107].

По частоте нежелательных побочных эффектов среди трех групп значимых изменений не было выявлено. Наиболее часто пациентки, принимавшие УПА, отмечали головную боль и болезненность молочных желез, однако значимого повышения по сравнению с группой, принимавших плацебо, не выявлено [103-107].

PEARL II, двойное слепое контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность УПА в дозах 5 и 10 мг с инъекции лейопролида ацетата (аГнРГ). Результаты исследования показали, что маточное кровотечение прекратилось у 90% пациенток, получавших 5 мг УПА, у 98% пациенток, принимавших 10 мг УПА и у 89% женщин, принимавших лейопролид ацетат. Прекращение маточного кровотечения статистически значимо часто наблюдалось у пациенток принимавших 5 и 10 мг УПА, чем у больных, получавших аГнРГ. По наступлении аменореи в среднем составило: в группе пациенток, принимавших 5 мг УПА – 7 дней, в группе, принимавших 10 мг УПА – 5 дней, в группе, принимавших аГнРГ – 21дней. При всех видах терапии измеряли уменьшение объема трех крупных миоматозных узлов. На 13 неделе,

после прекращения приема препаратов, среднее значение уменьшения миоматозных узлов составило 36% в группе принимавших 5 мг УПА, 42% в группе, принимавших 10 мг УПА и 53% в группе, принимавших лейопролида ацетат. В дальнейшем, у пациенток, не подвергавшихся гистерэктомии или миомэктомии, в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата УПА по сравнению с аГнРГ более устойчиво уменьшался объем миоматозных узлов. По частоте побочных эффектов, сильные и умеренные приливы наблюдались у 11% пациенток, получавших 5 мг УПА, у 10% больных, получавших 10 мг УПА и 40% женщин, принимавших лейопролида ацетат [103, 106].

В 2014 году были опубликованы результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований PEARL-III и PEARL-III extension. Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности УПА для длительного применения симптомной миомы матки. Длительное применение подразумевало несколько повторных курсов лечения с УПА, максимальное число курсов – 4 курса. Длительность одного курса – 3 месяца. В исследовании участвовали 209 больных с маточными кровотечениями. Методом рандомизации все пациентки были разделены на 2 группы: пациентки, принимавшие УПА по 10 мг в день курсами в сочетании с норэтиндрона ацетатом по 10 мг в течение 10 дней после каждого курса; и больные, принимавшие 10 мг УПА в день, но в сочетании с плацебо. После окончания первого курса и наступлении менструации женщины по собственному желанию должны были сделать выбор: прекратить или продолжать участие в исследовании.

По результатам исследования, к концу первого курса лечения аменорея была установлена у 78,5% женщин. В среднем, аменорея наступила у всех больных на 3-4 день. 132 пациентки согласились принимать участие в дальнейшем и вошли в исследование PEARL-III extension. Среди них, у 88,5%, 88,2% и 89,7% больных к концу повторных лечебных курсов соответственно 2, 3 и 4, наблюдалась аменорея. По окончании лечебных курсов 2, 3 и 4 у 93,9%, 94,1% и 93,5% при отсутствии кровотечения отмечались мажущие выделения.

По окончании 4 курса терапии УПА у 80% пациенток объем матки уменьшился на 25% и более; общее уменьшение объема трех доминантных миоматозных узлов составило в среднем после первого курса лечения 49,9%. У женщин, принимавших повторные курсы лечения уменьшение максимальных миоматозных узлов в среднем достигло до 72,1% после окончания четвертого курса [105].

В современном мире заболеваемость миомой матки имеет высокую экономическую значимость, так как клинические проявления заболевания часто ограничивают трудоспособность пациентки. Учитывая «омоложение» данной доброкачественной опухоли репродуктивной системы сохранение репродуктивного потенциала женщин при выборе терапии приобретает большую медицинскую и социальную значимость.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данная научно-исследовательская работа была выполнена в период с 2014 года по 2016 год на базе кафедры акушерства и гинекологии №2 АО «Медицинский университет Астана», в отделении гинекологии ГКП на ПХВ «Акмолинской областной больницы №2», в №7 и №8 поликлиниках города, а также в частных медицинских центрах «Айя» и «АзияМедсервис плюс».

Для достижения цели и задач работы были выполнены следующие этапы исследования:

1. Для определения частоты рецидивов после операции миомэктомия в зависимости от методов реабилитационной терапии был проведен ретроспективный анализ 79 карт стационарных больных репродуктивного возраста, которым была произведена операция миомэктомия с 2009 по 2014 год включительно в гинекологическом отделении «АОБ №2». С целью изучения отдаленных результатов после реконструктивно-пластической операции по поводу миомы матки нами осмотрено 75 пациенток данной выборки, проспективно с 2014 по 2016 .

В ходе исследования изучена частота наступления беременности у пациенток после миомэктомии, у 35 пациенток, которые желали реализовать репродуктивную функцию.

2. С целью выбора оптимального алгоритма ведения больных с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 29 женщин репродуктивного возраста. Все пациентки были распределены на 2 группы.

Критериями включения в исследование являлись:

- репродуктивный возраст,
- наличие миоматозных узлов субмукозные : II типа, другие: III, IV, V типа локализации,
- величина матки не превышающая 12 недель беременности, с диаметром максимального миоматозного узла менее 4 см,
- регулярный менструальный цикл от 24 до 38 дней,
- согласие пациентки на участие в протоколе исследования.

Критериями исключения из исследования были:

- наличие экстрагенитальных заболеваний, являющихся противопоказанием к применению улипристала ацетата,
- возраст женщины более 44 лет,
- наличие трубно-перитонеального, мужского, эндокринного бесплодия,
- отказ пациентки на любом этапе исследования.

Улипристала ацетат (УПА) – селективный модулятор прогестероновых рецепторов. Активная молекула была синтезирована на базе Национального института детского здоровья и развития человека в Соединенных Штатах Америки (The National Institute of Child Health and Human Development), а в последующем программа разработки препарата была продолжена

швейцарской компанией PregLem. В течение 2012 года препарат «Эсмия», содержащий улипристала ацетат, был зарегистрирован в качестве терапевтического средства для предоперационной подготовки пациенток с умеренными и тяжёлыми симптомами миомы матки во всех странах Евросоюза. В 2013 году препарат зарегистрирован МЗ РК и разрешен для медицинского применения. Регистрационный номер 020014 от 16.07.2013 года. Клинические испытания эффективности и безопасности улипристала ацетата 5 мг проведены в Европе и доказаны в рамках крупных многоцентровых двойных слепых РКИ (рандомизированных контролируемых исследованиях) PEARL I, PEARL II, PEARL III, PEARL IV.

2.2 Методы обследования женщин с миомой матки.

Дизайн исследования, брошюра исследователя, брошюра участника, форма информированного согласия и форма протокола исследования были одобрены Локальным этическим комитетом АО «Медицинский университет Астана». Все пациентки были полностью проинформированы о процедуре исследования, о возможных побочных эффектах препарата. При включении женщин в группу исследования учитывались противопоказания к применению селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, зарегистрированных в инструкции:

- гиперчувствительность к улипристалу или любому из вспомогательных веществ;
- беременность и период грудного вскармливания;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки;
- рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы;
- продолжительность терапии свыше 3 месяцев (в связи с отсутствием данных по безопасности при более длительном применении);
- бронхиальная астма (тяжелая форма, не поддающаяся коррекции пероральными ГКС);
- возраст моложе 18 лет.

С осторожностью: почечная и/или печеночная недостаточность; бронхиальная астма.

После ознакомления с ходом исследования пациентки подписывали информированное согласие. Наличие или отсутствие противопоказаний определяли во время общеклинического обследования. При выявлении экстрагенитальной патологии пациентки в обязательном порядке были консультированы терапевтом, по показаниям осуществлялись консультации узких специалистов.

На каждую пациентку был заполнен разработанный нами был заполнен специальный индивидуальный протокол - карта пациента.

2.2.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование проводилось по общепринятой схеме: оценивались и уточнялись жалобы больных, время начала их появления, длительность заболевания. Тщательно изучался соматический анамнез, анализировалась сопутствующая экстрагенитальная патология. Особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу. При опросе выясняли возраст наступления менархе, характер и длительность менструации, продолжительность менструального цикла. Особенности половой жизни: начало половой жизни, сколько лет в браке, метод контрацепции. При изучении репродуктивной функции учитывалось число, течение и исход беременности в хронологическом порядке. При наличии искусственных аборт и/или самопроизвольных выкидышей уточняли течение послеабортного периода, наличие осложнений.

Особое внимание уделялось гинекологическим заболеваниям: длительность, течение, методы лечения и исход. При наличии в анамнезе гинекологических оперативных вмешательств, выясняли объем и особенности проведенной операции, наличие осложнений и рецидивов.

После тщательного изучения анамнестических данных, проводилось объективное обследование. Объективный осмотр включал оценку общего состояния и соматического статуса. При гинекологическом исследовании оценивали особенности развития наружных половых органов, характер оволосения. При осмотре зеркалами обращали внимание на состояние слизистых оболочек шейки матки и влагалища, характер выделения и наличие признаков патологического процесса. При обнаружении патологического процесса на шейке матки проводилось онкоцитологическое исследование.

При бимануально-влагалищном исследовании определяли расположение, размеры, подвижность матки, размеры и расположение, консистенции миоматозных узлов, а также состояние придатков с обеих сторон.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

2.2.2.1 Исследование гормонального профиля

Исследование гормонального профиля проводилось всем пациенткам при первичном обследовании. В первой фазе менструального цикла, на 2 по 5 день в периферической крови определяли концентрацию ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) в МЕд/л, ЛГ (лютеинизирующего гормона) в МЕд/мл, эстрадиола (Е2), пролактина в пг/мл, общего тестостерона в нг/мл, тиреотропного гормона (ТТГ) в МЕд/л, антимюллерового гормона (АМГ) нг/мл. Во второй фазе, на 19-23 день определяли уровень прогестерона в крови(нг/мл).

Определение концентрации гормонов осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории «Олимп». Содержание уровня гормонов в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом. Забор крови для исследования параметров гормонального профиля производили из

периферической вены утром, с 08.00 до 11.00, натощак (не менее 8 и не более 14 часов голодания). За 3 дня до сдачи анализов пациенты исключали спортивные нагрузки и тренировки, за 2 часа до взятия крови – курение, непосредственно перед взятием крови необходимо было успокоиться.

2.2.2.2 Лабораторное обследование мужчин в браке.

С целью исключения мужского фактора бесплодия супруги участниц сдавали анализ спермограммы. Оценка спермограммы проводилась после 3-5 дневного воздержания. Данное лабораторное обследование было проведено в клиничко-диагностической лаборатории «Олимп» г. Астана. Далее все партнеры участниц были направлены на консультацию врача-уролога.

2.2.3 Инструментальный метод обследования репродуктивной системы

2.2.3.1 Ультразвуковое исследование органов малого таза

УЗИ малого таза осуществлялось на аппарате «Sonoscape», с трансвагинальным датчиком от 5-8 МГц. Эхографически оценивали состояние матки, эндометрия, яичников и маточных труб, наличие и локализацию миоматозных узлов и спаечного процесса. При визуализации матки оценивали следующие ультразвуковые признаки: размеры, положение матки, эхоплотность структуры, наличие, локализацию и размер миоматозных узлов, состояние эндометрия, наличие дополнительных образований. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией кровоснабжения сосудов миоматозных узлов, маточных артерий.

При выявлении миомы матки определяли расположение по отношению толщины стенки матки (подслизистая, интрамуральная, субсерозная, неуточненная), количество, размеры миоматозных узлов. Измерялись следующие параметры матки: длина матки (расстояние от области внутреннего зева до наружной поверхности матки), переднезадний размер матки (расстояние между наиболее удаленными точками передней и задней поверхности матки перпендикулярно к продольной оси), ширина матки (расстояние между наиболее удаленными точками боковых поверхностей тела матки перпендикулярно к продольной оси). Измерение полости матки проводилось по тем же принципам: длина полости матки (расстояние от области внутреннего зева до внутренней поверхности дна матки) и переднезадний размер полости матки (расстояние между наиболее удаленными точками передней и задней внутренней поверхности матки перпендикулярно к продольной оси) – в сагитальной плоскости, ширина полости матки (расстояние между наиболее удаленными точками внутренних боковых поверхностей матки перпендикулярно к продольной оси) в горизонтальной плоскости.

Объем матки рассчитывали по формуле: $V_{\text{матки}} = L \times W \times H \times 0,523$,

где V – объем матки в сантиметрах³, L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина матки, измеренные в сантиметрах, 0,523 – постоянный коэффициент; (Озерская И.А., 2015).

При выявлении по методу УЗИ как минимум одного миоматозного узла диаметром более чем 1 см констатировали случаи проявления рецидива (Nishiyama S., 2006; Yoo E.H., 2007).

2.2.3.2 Оценка состояния маточных труб

Оценку состояния маточных труб определяли с помощью рентгенологического метода исследования – гистеросальпингографии. Данное исследование проводилось на аппарате «Siemens AG» в реальном режиме времени на 6-8 день менструального цикла с использованием контрастного вещества (ультравист 240) по общепринятой методике.

При оценке снимков особое внимание уделяли контурам шеечного канала, размерам и форме полости матки, на равномерность распределения контрастного вещества. По контурам, проходимости, извитости определяли состояние маточных труб. Тщательно изучали рентгенологические признаки попадания и распределение контрастного вещества в брюшную полость.

2.3 Статистическая обработка результатов.

Статистический анализ результатов исследований осуществлялся с помощью специализированных программных пакетов STATISTICA 6.1 for Windows и IBM SPSS версии 18.0 для Microsoft Windows. Также использовался табличный процессор Microsoft Excel для накопления и хранения исходных исследовательских данных, их предварительного анализа.

Для статистического сравнения групп и анализа динамики изменений в группах применялись методы дисперсионного анализа:

- t-критерий Стьюдента;
 - дисперсионный однофакторный факторный анализ (F-критерий);
- Непараметрические методы анализа:
- критерий Манна-Уитни; критерий Вилкоксона,
 - ранговый ДА и конкордация Кендалла
 - ДА Краскела-Уоллиса;
 - критерий Хи-квадрат;
 - точный критерий Фишера (двусторонний).

Для каждого количественного параметра были определены: среднее арифметическое значение (M), ошибка средней величины (m), а также определяли процентное выражение ряда данных (%).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Частота рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии у женщин репродуктивного возраста (ретроспективное исследование).

В ГКП на ПХВ «АОб №2» с 2010 по 2014 год в отделении гинекологии было выполнено 79 операций миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста.

По структуре, в 2010 году было выполнено 10 (12,6%) операций, в 2011 году 15 (18,98%), в 2012 году 14 (17,72%), в 2013 году 17 (21,51%), в 2014 году 23 (23,1%). Количественное распределение операций миомэктомии в 2010 – 2014 гг. представлена ниже, в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение количества миомэктомии по годам

Количество операций		Год					Всего
		2010	2011	2012	2013	2014	
Миомэктомия	Абс.	10	15	14	17	23	79
	%	12,6%	18,98%	17,72%	21,51%	23,1%	100%

Средний возраст пациенток, которым была выполнена миомэктомия, составил $34,65 \pm 5,84$ (от 19 до 44) лет. Данные о количестве пациенток, подвергшихся реконструктивно-пластической операции по поводу миомы матки по возрастной группе представлены на рисунке 1.

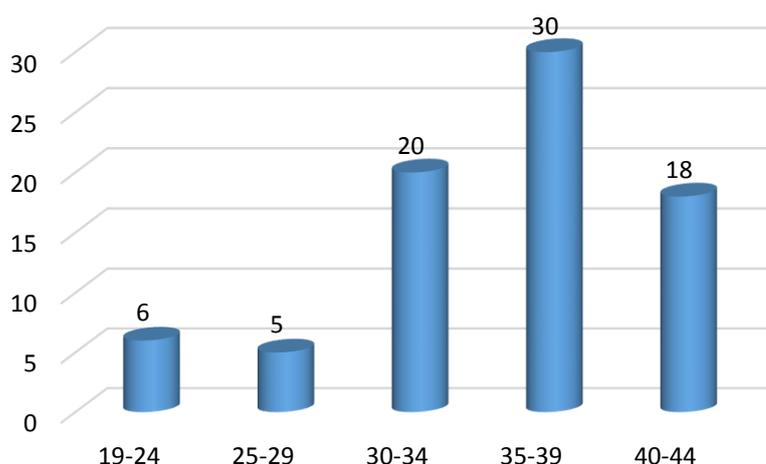


Рисунок 2 - Распределение пациенток с миомэктомией по возрастным группам

Как видно из рисунка 1, по возрастным категориям все пациентки были разделены на 5 групп. Среди больных от 19 до 24 лет вышеупомянутая органосохраняющая операция была произведена у 6 (7,5%), от 25 – 29 лет у 5

(6,3%), от 30 – 34 лет у 20 (25,3%), от 35 – 39 лет у 30 (37,9%), от 40 – 44 лет у 18 (22,7%). С 2010 по 2014 гг. наибольшая часть операций миомэктомия была проведена пациенткам от 30 до 39 лет, их удельный вес составляет 63,29%.

По семейному статусу, из 79 пациенток при поступлении в стационар 65 (82,2%) находились в браке, 14 (17,72%) не состояли в браке.

По направлению роста и расположению в стенке матки в структуре клинических диагнозов наибольшую часть составляли субсерозно-интерстициальные формы миомы матки – 35(44,3%). В 14 случаях (18%) встречается интерстициальная локализация, в 12 (15%) случаев субсерозная. У 8 пациенток миоматозный узел располагался субмукозно, у 5 (6%) пациенток имелось субмукозно-интерстициальное и у 5(6%) сочетанное расположение миоматозных узлов.



Рисунок 3 - Локализация миоматозных узлов в толще матки до МИОМЭКТОМИИ

Основными жалобами пациенток являлись маточные кровотечения, длительные, обильные менструации, боли внизу живота, нарушение мочеиспускания и акта дефекации, бесплодие. Маточные кровотечения и болевой синдром являются ведущими симптомами, приводящих к ухудшению качества жизни пациенток. В структуре по частоте встречаемости жалоб, больными наиболее часто был упомянут болевой синдром (32,9%). Болевой синдром представлен в виде альгодисменореи, ноющих, тянущих болей с иррадиацией в поясницу и в прямую кишку, в мочевой пузырь. Среди всех больных 12 женщин (15,1%) жаловались на бесплодие. Лишь одна пациентка на момент осмотра жалоб не предъявляла. Сведения о частоте встречаемости жалоб представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Структура основных предъявляемых жалоб до миомэктомии

Жалобы	Число пациенток, n=79	
	Абс.	%
Болевой синдром	26	32,9
Обильные, длительные менструации	10	12,6
Маточное кровотечение	12	15,1
Болезненные менструации	6	7,5
Нарушение функции соседних органов	12	15,1
Бесплодие	12	15,1
Жалоб не предъявляла	1	1,2

По данным из таблицы, пациенты в 26 случаях (32,9%) жаловались на болевой синдром. На маточные кровотечения жаловались 12 (15,1) больных, обильные и длительные менструации отмечали 10 (12,6%) женщин. Болезненные менструации встречались у 6 (7,5%) пациенток. Сочетание нескольких жалоб наблюдалось у 37 (46,83%) пациенток.

При изучении менструальной функции, возраст наступления менархе в среднем составил $13,5 \pm 1,2$ лет, от 10 до 17 лет. По анамнестическим данным, у всех пациенток менструальная функция установилась сразу.

Начало половой жизни в среднем составило $20,9 \pm 5,9$ лет.

Средняя длительность менструального цикла составила $29,3 \pm 3,4$ дней, при этом длительность менструации – $6,3 \pm 1,4$ дней, у 12 пациенток (15,18%) продолжительность менструального кровотечения превышала 8 дней. Нарушение менструального цикла до операции в общей сложности наблюдалось у 28 пациенток (35,44%), среди них, длительные менструальные кровотечения – 10 (12,6%), хроническое аномальное маточное кровотечение – 8 (10,1%), межменструальные маточные кровотечения у 4 (5,06%) альгодисменорея – 6 (7,5%).

При изучении гинекологических заболеваний, миома матки отдельно была выявлена в 15 (18,98%) случаях. В 64 (81%) случаях гинекологический анамнез был отягощен другими заболеваниями органов малого таза. У 34 больных (43%), почти у каждой второй встречалась патология шейки матки. Хронические воспалительные заболевания придатков присутствовали в анамнезе у 24 (30,3%) женщин. Кистозные образования яичников были зафиксированы у 20 (25,3%) пациенток. Из числа воспалительных заболеваний матки, у 2 пациенток был обнаружен хронический эндометрит. Гиперпластические процессы эндометрия в структуре гинекологических заболеваний были отражены в виде полипов эндометрия – 2 (2,5%), железистой гиперплазии эндометрия – 5 (6,3%). Патология молочных желез была у 8 пациенток (10,1%). У 21 больной гинекологический анамнез был отягощен несколькими заболеваниями.

Бесплодие встречалось у 12 (15,1%) пациенток, из них у 4 (5,06%) первичное бесплодие, у 8 (10,1%) вторичное бесплодие. Как показывают

результаты, наиболее часто встречалось вторичное бесплодие. Однако роды у женщин со вторичным бесплодием имели место в анамнезе только в половине случаев (у 4 из 8). У больных с миомой матки при нарушении детородной функции большое значение имеет вопрос о характере и степени отягощенности гинекологического анамнеза. В патогенезе развития бесплодия сложно определить приоритетную роль миомы матки, поскольку как отдельная патология органов малого таза доброкачественная опухоль встречается крайне редко.

При анализе времени возникновения патологии, длительность существования как бесплодия, так и миомы у этих пациенток на момент операции колеблется от 1 года до 14 лет. При этом у 9 (75%) из 12 не наступала беременность более 3 лет, тогда как длительность миомы матки более 3 лет наблюдалась лишь у 4 из этих пациенток.

По анализам данных генеративной функции выявил следующее: роды в анамнезе имели 56 пациенток (70,8%). Удельный вес нерожавших женщин до операции составил 29,1% (23). Количество родов у большинства колеблется от одного до трех, и лишь одна пациентка в анамнезе имела 4 родов. Среди пациенток, имеющих в анамнезе роды только у 5 (6,3%) количество родов достигало 3, у 27 (34,1%) – 2, у 23 (29,1%) – 1. У 18 женщин репродуктивный анамнез был отягощен самопроизвольными выкидышами. Медицинские аборт делали 35 больных. Неразвивающаяся беременность встречалась у 7 пациенток. Репродуктивный анамнез оперированных пациенток по поводу миомы матки представлен в таблице 4.

Таблица 3 - Репродуктивный анамнез пациенток, оперированных в 2010-2014 гг.

Исходы беременности	Число пациенток, n=79	
	Абс.	%
Роды	56	70,8
Неразвивающаяся беременность	7	8,8%
Медицинский аборт	35	44,3%
Бесплодие	13	16,4%
Самопроизвольный выкидыш	18	22,7%

При изучении соматического статуса больных, 52 (65,8%) женщины отрицали какие-либо экстрагенитальные заболевания. Анемией страдали 32 пациентки (40,5%). Патологии со стороны эндокринной системы, заболевания щитовидной железы встречались у 3 больных (3,7%). Сердечно-сосудистыми заболеваниями страдали 3 (3,7%) пациентки. В среднем длительность заболевания с миомой матки составила 20 месяцев. Среди всех женщин у 14 (17,72%) миома матки была обнаружена впервые, перед направлением в стационар на оперативное лечение. Длительность заболевания доброкачественной опухоли матки варьировала от 1 месяца до 18 лет.

Анализ примененных методов до операции миомэктомии показывает, что до оперативного лечения лишь 2 пациентки принимали в качестве консервативного гормонального лечения миомы матки оральные контрацептивы, 7 пациенток получали противовоспалительное лечение, 22 пациентки получали антианемическое лечение. У одной пациентки данная операция являлась второй органосохраняющей операцией по поводу миомы матки. Большинство пациенток, 66 (83,54%) не получали никакие препараты с целью консервативного либо симптоматического лечения миомы матки. Данный факт свидетельствует о том, что гормональная терапия доброкачественной опухоли матки ограничивается применением оральных контрацептивов в редких случаях (Рисунок 4).

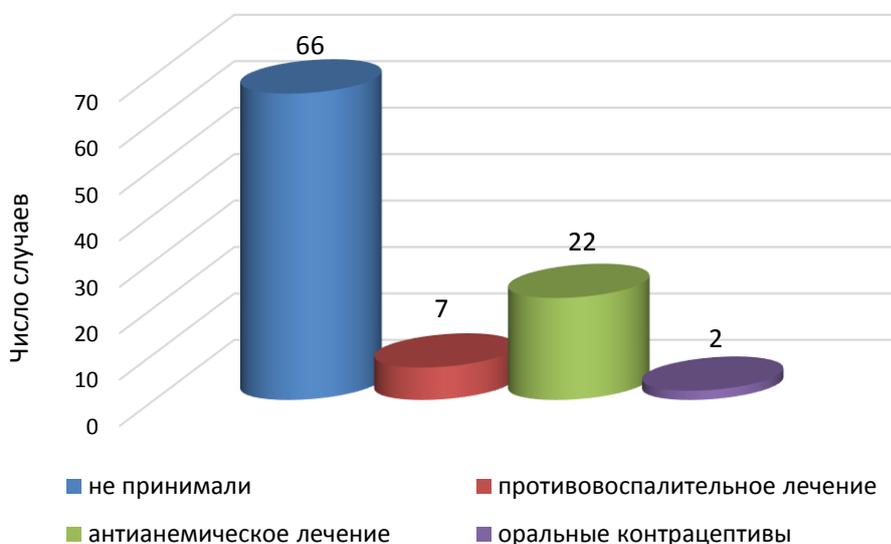


Рисунок 4 - Примененные методы лечения до миомэктомии

Показаниями к операции миомэктомии явились: большие размеры миоматозных узлов 17 (21,5%), бесплодие при миоме матки 12 (16,4%), нарушение функции соседних органов 4 (5%), болевой синдром 22 (27,8%), геморрагический синдром 5 (6,3%), субсерозное расположение миомы матки на ножке 2 (2,5%), наличие субмукозного узла 8 (10,1%), подозрение на нарушение питания узла 1 (1,2%), быстрый рост миоматозного узла 3 (3,7%), наличие сопутствующей патологии органов малого таза 5 (6,3%). Почти в половине случаев, у 39 (49,3%) больных было установлено сочетание указанных показаний.

Миомэктомия была выполнена у 66 (83,5%) больных брюшностеночным путем, 8 (10,1%) влагалищным доступом. Так как все пациентки были репродуктивного возраста, на момент операции основную долю составляли женщины до 40 лет, лишь 5 (6,3%) пациентам из всех операция была выполнена лапароскопическим доступом.

Величина матки, оцененная во время операции, варьировала от 5 до 24 недель, в среднем $10,13 \pm 4,1$ недели. Размеры доброкачественной опухоли свыше 12 недель отмечено у 17 (21,5%) больных.

Количество миоматозных узлов, удаленных во время консервативной миомэктомии от 1 узла колеблется до 14. Необходимо также отметить, что в 2 случаях было удалено большое количество миоматозных узлов: у одной количество удаленных миоматозных узлов после операции составило 29 штук, у второй пациентки - 38 штук. Следует отметить, что обе пациентки в активном репродуктивном периоде и в будущем планировали беременность. Множественные миоматозные узлы, удаленные во время органосохраняющей операции представлены в виде иллюстрации (Рисунок 5, 6).



Рисунок 5 – Множественные миоматозные узлы, удаленные во время миомэктомии (38 штук)



Рисунок 6 – Вылущивание всех миоматозных узлов, независимо от размеров

Как представлено на рисунках, хирурги «АОБ №2» стремились удалить все миоматозные узлы во время миомэктомии, независимо от их размеров. Мы считаем, что необходимо тщательно удалять все пальпируемые миоматозные узлы во время операции, даже минимальные, для минимизации риска роста миоматозных узлов и возможного роста во время беременности.

Несмотря на технические сложности, выполненная органосохраняющая операция при атипичных расположениях и больших размерах миоматозных узлов позволяет пациентке реализовать репродуктивную функцию. На рисунке 8 изображен миоматозный узел единым конгломератом, который располагался интралигаментарно, справа, с ростом опухоли в сторону параметрия. Далее, на рисунке 9 можно увидеть большой миоматозный узел в сочетании с аденомиозом. В обоих случаях пациентам была выполнена миомэктомия, после чего у обеих наступила беременность самостоятельно на 6 и 8 месяцев после операции (Рисунок 7, 8).



Рисунок 7 – Сложный миоматозный узел, в едином конгломерате, интралигаментарное расположение, с ростом в малый



Рисунок 8 - Миоматозный узел в сочетании с аденомиозом

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что техника проведения миомэктомии при множественных миоматозных узлах и гигантских размерах с атипичным расположением узлов у больных репродуктивного возраста имеет особое значение в формировании полноценного рубца с последующей реализацией репродуктивных планов.

В среднем количество удаленных миоматозных узлов – $4,13 \pm 5,62$. Множественная миома матки, с количеством миоматозных узлов 4 и более установлена у 29 (36,7%) больных. Сведения о количестве удаленных миоматозных узлов во время операции в 2010-2014гг. В АОБ №2 представлены на рисунке 7.



Рисунок 9 - Гистограмма распределения по количеству миоматозных узлов у больных с миомой матки, оперированных в 2010-2014гг. в АОБ №2

Количество миомэктомии, произведенных со вскрытием полости матки составила 16 (20,2%) случаев. У данных пациенток были крупные миоматозные узлы с ростом в полость матки.

Гистологический анализ удаленных препаратов показал миоматозный узел в 49 (69%) случаях, миоматозный узел в сочетании с аденомиозом – 5 (6,3%), миоматозный узел в сочетании с опухевидными образованиями яичников – 14 (17,7%), миоматозный узел с истинными опухолями яичников – 6 (7,5%), миоматозный узел в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия – 4 (5%).

По данным истории болезни, послеоперационная терапия была назначена 57 пациентам. Из них оральные контрацептивы – 29, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата - 15, улипристал ацетат – 13. Рекомендованная длительность лечения составила от 3 до 6 месяцев. Учитывая репродуктивный возраст пациенток, большинство из них имели репродуктивные планы в будущем. Тем, которым была назначена послеоперационная реабилитационная терапия, как правило, были больные с множественным количеством миоматозных узлов, с геморрагическим синдромом, или те женщины, у которых операция осложнилась вскрытием полости матки. Также в качестве послеоперационной терапии в 7 случаях, сочетание миомы матки с эндометриодными кистами были рекомендованы препараты аГнРГ. Однако все пациентки отказались от лечения из-за высокой стоимости лечения и возможных побочных эффектов. Из-за высокой стоимости лечения из 15 женщин, которым были назначены индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата отказались 4, из 13 пациенток, которым был назначен селективный модулятор прогестероновых рецепторов отказались 3.

В итоге, все 79 женщин в зависимости от методов реабилитационной терапии были разделены на следующие 4 группы: 1 группа – 33 пациентки, которые после проведенной миомэктомии не принимали какие-либо препараты, 2 группа – 29 женщин, которые принимали оральные контрацептивы (Новинет) в течение 3 месяцев непрерывно, 3 группа – 11 больных, принимавших индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата в течение 6 месяцев по 2 капсулы 3 раза в день, 4 группа – 10 больных, которые в качестве послеоперационной терапии принимали курсовую терапию улипристал ацетат в течение 3 месяцев по 5 мг. Следует отметить, что курсовая терапия УПА в целях предупреждения рецидивов миомы матки после миомэктомии применялась впервые. В структуре методов реабилитационной терапии после операции миомэктомии за 2010-2014 гг. удельный вес индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата и улипристала ацетата является низким. В качестве послеоперационной реабилитационной терапии индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, так же улипристал ацетат применялись с 2013 года. Сведения о назначенных методах лечения и количестве пациенток по методам реабилитационной терапии после проведенной миомэктомии в 2010-2014 гг. приведены в таблице ниже.

Таблица 4 - Распределение пациенток по методам реабилитационной терапии после миомэктомии

Методы реабилитационной терапии		Число пациенток, n = 79					
		2010г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	Всего
Не применяли	Абс.	6	8	9	6	4	33
	%	60%	53,3%	64,2%	35,2%	17,3%	41,7%
Оральные контрацептивы	Абс.	4	7	5	6	7	29
	%	40%	46,7%	35,7%	35,2%	30,4%	36,7%
Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата	Абс.	0	0	0	3	8	11
	%	0%	0%	0%	17,6%	30,4%	12,6%
Улипристал ацетат	Абс.	0	0	0	2	8	10
	%	0%	0%	0%	11,7%	21,7%	8,8%
Итого	Абс.	10	15	14	17	23	79
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Таким образом, в зависимости от методов реабилитационной терапии все пациентки были разделены на 4 группы: 1 группа – 33 пациентки, которые после операции не принимали никакие препараты, 2 группа – 29 больных, которые принимали оральные контрацептивы в течение 3 месяцев, 3 группа – 11 пациенток, которые принимали индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата в течение 6 месяцев, 4 группа – 10 пациенток, которые принимали улипристал ацетат в течение 3 месяцев.

Частота рецидивов была изучена у 75 больных, подвергшихся органосохраняющей операции по поводу миомэктомии в 2010-2014 г.г., поскольку 2 сменили постоянное место жительства, еще 2 пациентки отказались от участия в исследовании по личным причинам. Средний возраст пациенток после миомэктомии составил $38,2 \pm 5,1$ лет.

Рецидив миомы матки был констатирован у 30 (40%) больных после проведенной миомэктомии.

Частота рецидивов в зависимости от методов реабилитационной терапии: 1 группу сформировали 29 пациенток, 2 группу – 25, 3 группу – 11, 4 группу – 10 больных. В 1 группе, среди больных, которые после миомэктомии не принимали никакие препараты, частота рецидивов была выявлена у 14 (18,6%) женщин. Во второй группе, после применения оральных контрацептивов в течение 3 месяцев среди 25 пациенток миома матки возобновилась у 13 (17,3%) больных. В 3 группе после 6 месячного приема препарата индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата из 10 женщин у 2 (2,6%) зарегистрированы случаи рецидива. В 4 группе, после приема улипристала ацетата из 10 больных рецидив установлен у 1 (1,3%) пациентки. Общее количество выявленных рецидивов

составило 30 (40%). У 44 (60%) больных после проведенной органосохраняющей операции не были зарегистрированы случаи рецидива. Сведения о числе пациенток с рецидивом после перенесенной операции миомэктомии с 2010 по 2014 гг. в зависимости от методов реабилитационной терапии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных с рецидивом после проведенной миомэктомии в 2010-2014гг. по группам методов реабилитационной терапии

Количество пациенток, n	I группа (n=29)	II группа (n=25)	III группа (n=11)	IV группа (n=10)	Всего (n=75)
Количество пациенток с рецидивом	14 (18,6%)	13 (17,3%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	30 (40%)
Количество пациенток без рецидива	15 (20 %)	12 (16 %)	9 (12%)	9 (12%)	45 (60%)

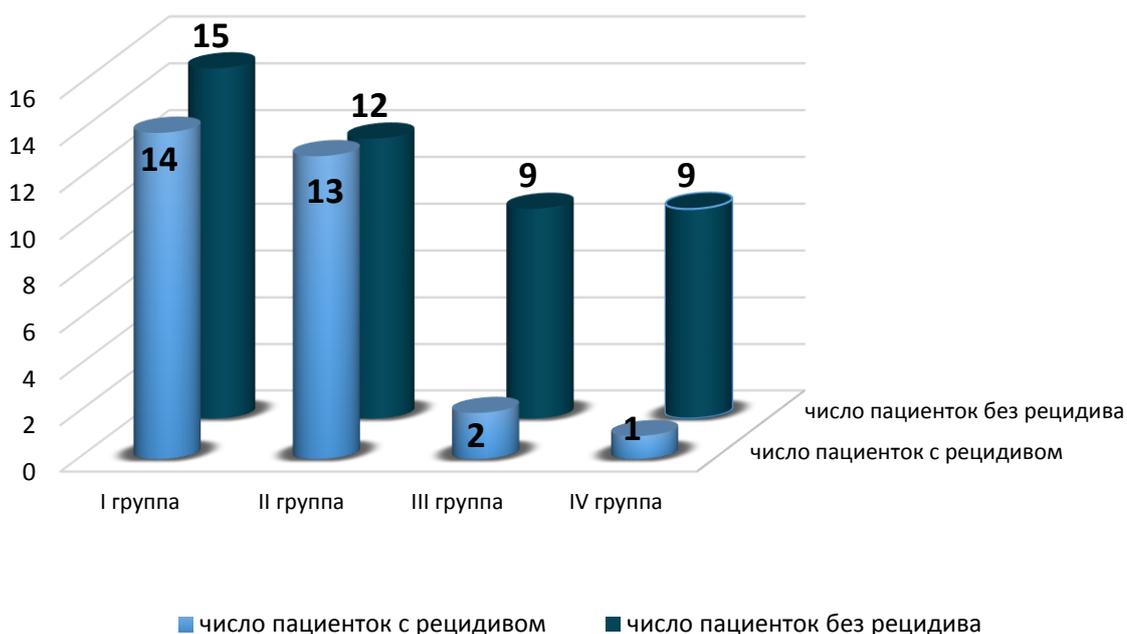


Рисунок 10 - Распределение выявленных рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии

С целью выявления статистической достоверной разницы по частоте встречаемости рецидивов в зависимости от методов реабилитационной терапии был проведен статистический анализ. Применялись методы непараметрического статистического анализа, в частности анализ сопряженных таблиц по критерию

Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Критическое значение критерия Хи-квадрат для таблицы сопряженности с размерность 4x2 (степень свободы 3) равно 7,815.

Таблица 6 – Частота наблюдаемых рецидивов по группам

Группы	Количество пациенток		
	с рецидивом	без рецидива	Всего
I группа	14 (48,3%)	15 (51,7%)	29 (38,7%)
II группа	13 (52,0%)	12 (48,0%)	25 (33,3%)
III группа	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11 (14,7%)
IV группа	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (13,3%)
Всего	30 (40,0%)	45 (60,0%)	75

Таблица 7 – Результаты статистических расчетов по частоте выявленных рецидивов

Критерий	Значение	Статистическая значимость, p
Хи-квадрат	8,259	0,0300*
Точный критерий Фишера, p	0,0280	0,0280*
Примечание: * – статистическая значимость $p < 0,05$		

По результатам статистических расчетов, приведенных в таблице 7, следует, что существуют значимые различия между группами по частоте возникновения рецидивов в зависимости от методов реабилитационной терапии. Детальное сравнение групп показывает различие по частоте выявляемости рецидивов между методами реабилитационной терапии в I и II группах по сравнению примененных препаратов реабилитационной терапии в III и IV группах. В то же время, I и II группы между собой не имеют статистически значимых различий. Также III и IV группы не различаются по частоте встречаемости рецидивов.

Таким образом, результаты данного этапа исследования свидетельствуют о том, что применение индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, улипристала ацетата в качестве послеоперационной реабилитационной терапии уменьшает частоту возникновения рецидивов после миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста.

3.1. Результаты изучения частоты наступления беременности после миомэктомии.

После определения частоты рецидивов после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии, дальнейший этап исследования был посвящен выявлению частоты наступления беременности в этих же группах пациенток после проведенной миомэктомии с 2013 года по 2014 год.

Чтобы исключить искажение результатов исследования в выборку были включены пациентки репродуктивного возраста, которые после проведения органосохраняющей операции на матке планировали деторождение. Для объективной оценки у прооперированных пациенток изучалось их семейное положение и репродуктивное поведение. Из 40 женщин 38 пациенток состояли в браке или имели постоянного полового партнера после операции. В то же время, из них 3 женщины не планировали беременность, применяли те или иные методы контрацепции.

Таблица 8 - Репродуктивное поведение пациенток

Семейное положение и репродуктивное поведение пациенток	Число пациенток, n = 40	
	Абс.	%
Состоят в браке и планируют беременность	35	87,5%
Предохраняются от беременности и не планируют беременность	3	7,5%
Не имеют постоянного полового партнера и не планируют беременность	2	5%
Количество женщин, исключенных из исследования	5	12,5%

Таким образом, из 40 пациенток, после перенесенной миомэктомии в 2013-2014 гг. 5 (12,5%) были исключены из второго этапа исследования, так как они не имели постоянных половых партнеров и не планировали беременность. Оставшееся 35 пациенток, которые состояли в браке и планировали в ближайшее время беременеть и рожать после операции, окончательно сформировали исследовательскую группу для выявления частоты наступления беременности после миомэктомии.

Изучение детородной функции после миомэктомии являлось одной из основных задач нашего исследования. Наибольший интерес представлял для нас вопрос о состоянии репродуктивной системы больных после проведенного оперативного лечения и зависимости частоты восстановления фертильности у пациенток, которые получали в послеоперационном периоде в качестве реабилитационной терапии оральные контрацептивы, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, улипристал ацетат.

Таким образом, пациентки, которые хотели реализовать репродуктивную функцию после миомэктомии в зависимости от методов реабилитационной терапии были разделены на две группы: I группу составили 17 женщин, которые после миомэктомии не получали лечение, II группу составили 18 пациенток, которые после миомэктомии принимали те или иные препараты в качестве методов реабилитационной терапии (Таблица 9).

Таблица 9 - Характеристика пациенток, которые планировали беременность после миомэктомии по методам реабилитационной терапии

Методы реабилитационной терапии	I группа (n=17)	II группа (n=18)
Не принимали	17 (100%)	-
Оральные контрацептивы	-	6 (33,3%)
Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата	-	7 (38,8%)
Улипристал ацетат	-	5 (27,7%)
Всего	17 (100%)	18 (100%)

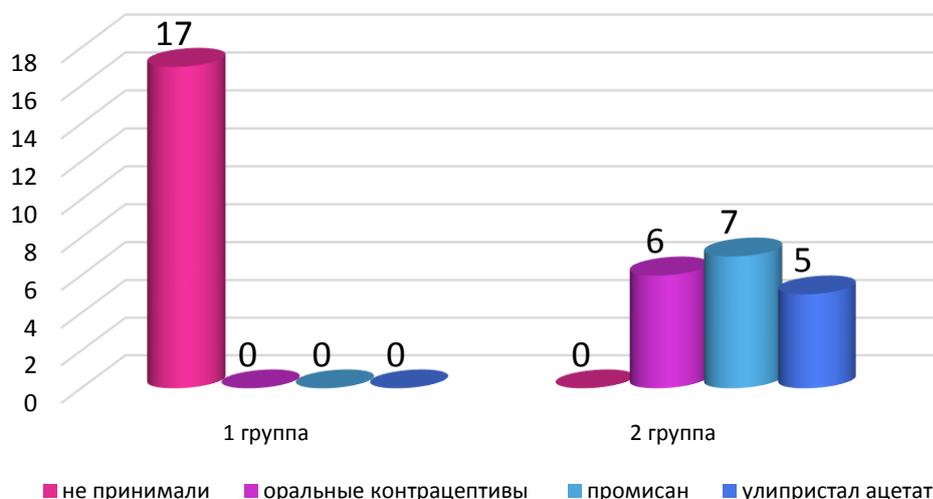


Рисунок 11 - Характеристика пациенток, которые планировали беременность после миомэктомии по методам реабилитационной терапии

По данным таблицы и рисунка, во II группе в качестве методов реабилитационной терапии 6 (33,3%) принимали оральные контрацептивы, 7 (38,8%) - индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, 5 (27,7%) женщин - улипристал ацетат. Длительность приема препаратов колебался от 3 до 6 месяцев: оральные контрацептивы принимали в течение 3 месяцев в непрерывном режиме, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата по 2

капсуле 3 раза в день в течение 6 месяцев, улипристал ацетат по 5 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев.

Состояние репродуктивной функции пациенток до операции было следующим: не имели в анамнезе родов 17 (48,5%) женщин, из них, в I группе 4 (23,5%), во II группе 13 (72,2%) пациенток. В общей сложности, 6 (17,1%) пациенток в анамнезе не имели беременности.

Из всех женщин, которые после миомэктомии планировали беременность, наблюдались и обследовались по поводу бесплодия 12 (34,2%). Из них 4 (11,4%) страдали первичным бесплодием, вторичное бесплодие было у 8 (22,8%) больных.

Беременность в анамнезе была у 29 (82,85%) женщин, общее число беременностей составило 64, из них, 22 (34,3%) закончились родами (14 пациенток), искусственным абортom – 18 (28,12%), самопроизвольным выкидышем – 10 (28,5%), эктопической беременностью – 1 (1,5%). Состояние репродуктивной функции женщин по группам представлена на рисунке ниже.

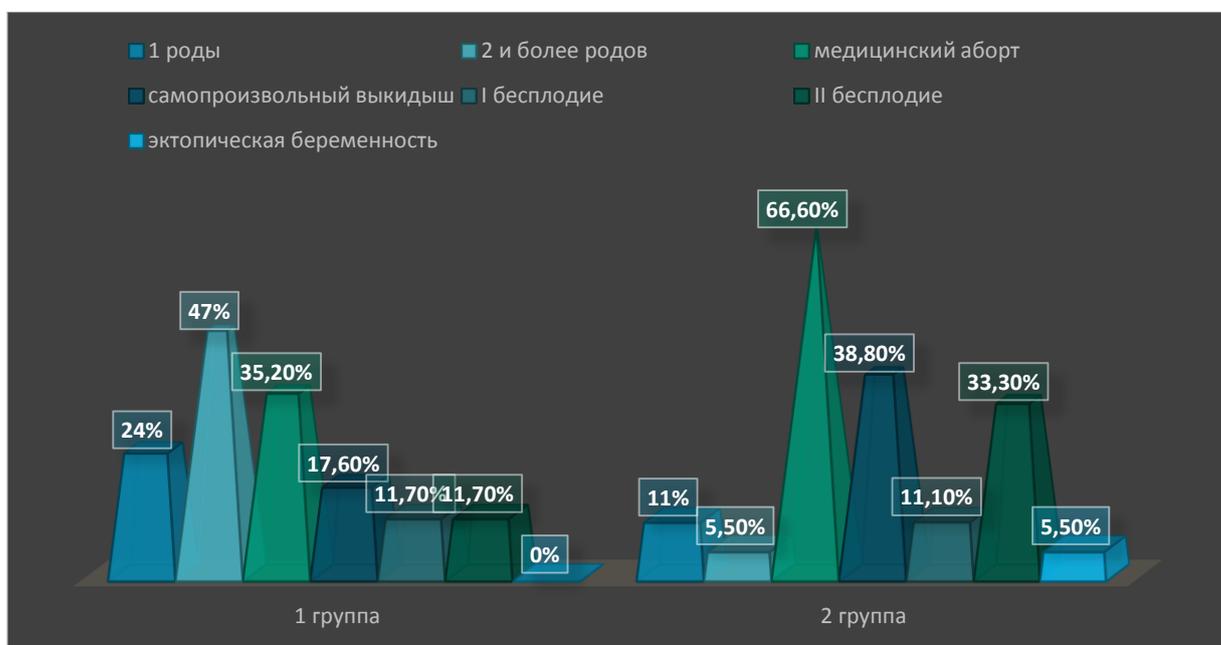


Рисунок 12 – Характеристика репродуктивной функции женщин до проведения миомэктомии

Как видно из рисунка, во второй группе преобладали пациентки с нарушением фертильности. В первой группе роды в анамнезе имели 12 (70,5%) пациенток, из них 4 (24%) - 1 роды, 8 (47%) - 2 родов, во второй группе 1 роды в анамнезе было у 2 (11%), 2 родов у 1 (5,5%) пациентки. Также обращает на себя внимание количество медицинских абортов: во второй группе – 12 (66,6%), в первой группе - 6 (35,2%). Частота самопроизвольного выкидыша в первой группе 3 (17,6%), во второй группе – 7 (41,17%). В первой группе первичным бесплодием страдали 2(11,7%), вторичным бесплодием – 2 (11,7%), во второй

группе первичное бесплодие встречалось у 2 (11,1%), вторичное бесплодие у 6 (33,3) пациенток.

Данные о частоте наступления беременности представлены в таблице ниже.

Таблица 10 – Количество наступивших беременностей после миомэктомии в зависимости от методов послеоперационной реабилитационной терапии

Методы послеоперационной реабилитационной терапии	I группа (n=17)	II группа (n=18)			
	Не получали терапию	Оральные контрацептивы	Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата	Улипристал ацетат	Всего
Беременность наступила	6 (35,2%)	3 (16,6%)	6 (33,3%)	5 (27,7%)	14 (77,7%)
Беременность не наступила	11 (64,7%)	3 (16,6%)	1 (5,5%)	0 (0%)	4 (22,2%)
Всего	17 (100%)	18 (100%)			



Рисунок 13 – Частота наступления беременности после миомэктомии

При изучении частоты наступления беременности у женщин, подвергшихся операции миомэктомии, мы выявили, что в первой группе беременность наступила у 6 (35,2%), а во второй группе у 14 (77,7%) пациенток.

Среди них, в I группе беременность наступила у 1 пациентки со вторичным бесплодием и еще у 3 женщин с родами в анамнезе. Во II группе, среди пациенток с первичным бесплодием беременность наступила у 1 из 2, со вторичным бесплодием у 4 из 6, с невынашиванием в анамнезе у 4 из 7 женщин.

Для выявления статистически значимых различий между группами анализ осуществлялся методом сопряженных таблиц по критерию Хи-квадрат (χ^2) и

точному критерию Фишера (непараметрические методы статистического анализа). Критическое значение критерия Хи-квадрат для таблицы сопряженности 2x2 равно 3,841(Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациенток по частоте наступления беременностей после миомэктомии

Группы	Забеременело	Не забеременели	Всего
I группа	6	11	17
II группа	14	4	18
Всего	20	15	35

Таблица 12 – Результаты статистического сравнения групп

Критерий	Значение	Статистическая значимость, p
Хи-квадрат без поправки Йетса	6,443	0,0111*
Хи-квадрат с поправкой Йетса	4,825	0,0281*
Точный критерий Фишера, p	0,0176	0,0176*
Примечание: * – статистическая значимость $p < 0,05$		

Изучая частоту наступления беременности после проведенной миомэктомии, нами определено, что у пациенток I группы, не получавших методы реабилитационной терапии, количество наступивших беременностей было ниже по сравнению с пациентами II группы, которые получали послеоперационную реабилитационную терапию после миомэктомии. Соответствующие результаты сравнительного анализа представлены в таблице 10. По частоте наступления беременности между I и II группами есть статистические значимые различия – все критерии показывают высокий уровень статистической значимости p ($p < 0,05$).

Таким образом, применение послеоперационной реабилитационной терапии у пациенток после миомэктомии позволяет улучшить репродуктивный прогноз. Послеоперационная реабилитационная терапия способствует снижению риска рецидива миомы матки в позднем послеоперационном периоде и повышает вероятность наступления беременности.

4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациенток.

В основу настоящего исследования легло применение улипристала ацетата в качестве медикаментозной терапии у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. Нами было проведено полное клинико-лабораторное обследование 29 женщин репродуктивного возраста. Все пациентки соответствовали критериям включения: находились в репродуктивном возрасте, с регулярным менструальным циклом от 24 до 38 дней, с расположением миоматозных узлов II, III, IV, V типа, не превышающей 12 недель беременности, желали реализовать репродуктивную функцию. Перед началом исследования все пациентки были ознакомлены с ходом исследования и подписывали добровольное информированное согласие. Из исследования были исключены пациентки с бесплодием трубно-перитонеального генеза, с мужским, иммунологическим и эндокринным фактором бесплодия, а также при наличии противопоказаний к применению улипристала ацетата из-за экстрагенитальной патологии. Возраст пациенток, вошедших в исследование варьировал от 23 до 44 лет, средний возраст больных составил $35,17 \pm 5,75$. Все пациентки были разделены на 2 группы. I (основную) группу составили 14 пациенток, которые принимали улипристал ацетат по 5 мг в течение 3 месяцев непрерывно. II (контрольная) группа пациенток состояла из 15 женщин, которые находились под наблюдением, на амбулаторном уровне.

Во II группу вошли пациентки, отобранные по принципу «копи-пара», из пациенток, отказавшихся принимать селективные модуляторы прогестероновых рецепторов по тем или иным причинам.

Все пациентки, которые участвовали в исследовании находились в репродуктивном возрасте, их возрастной состав представлен в таблице 9 и рисунке 13.

Таблица 13 – Распределение пациенток с миомой матки по возрасту

Возраст пациенток	I группа (n=14)		II (n=15)	
	Абсолютное число	Удельный вес (%)	Абсолютное число	Удельный вес (%)
1	2	3	4	5
23-29 лет	3	21,4	3	20,0
30-35 лет	3	21,4	3	20,0
36-40 лет	5	35,7	6	40,0
41-44 лет	3	21,4	3	20,0

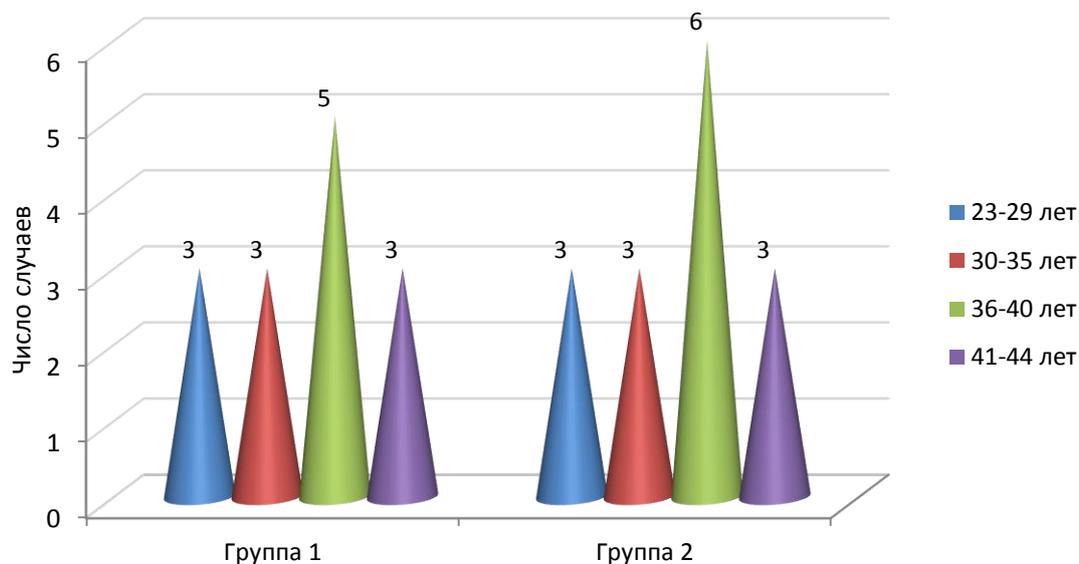


Рисунок 14 – Распределение пациенток с миомой матки по возрасту

Таблица 14 – Описательная статистика для исследуемых групп пациенток по возрасту

Показатель		N	Среднее ± стандартная ошибка	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Возраст, лет	Группа 1	14	35,29 ± 1,652	6,1822	36,00	23,00	44,00
	Группа 2	15	35,07 ± 1,433	5,5481	36,00	23,00	42,00

По данным из таблицы 14 видно, что средний возраст в I группе исследуемых женщин составил $35,29 \pm 1,652$ лет, а во II группе – $35,07 \pm 1,433$ лет. Далее было проведено статистическое сравнение исследуемых групп дисперсионным методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп. По результату статистического сравнения, средний возраст исследуемых групп статистически не отличался ($t=0,1006$, $p=0,9206$, $p>0,05$).

Для диагностики нами использовалась новая классификация миомы матки по системе PALM-COEIN (Figo, 2011). По локализации: субмукозная миома II-го типа – больше 50% узла проникает в эндометрий, миома III-го типа – контактирует с эндометрием, 100% интрамуральная, миома IV-го типа – интрамуральная, миома V-го типа – субсерозная, $\geq 50\%$ интрамуральная. В таблице 10 представлено расположение миоматозных узлов по типам в исследуемых группах в период обследования.

Таблица 15 – Распределение по локализация миоматозных узлов по типам у обследованных пациенток

Локализация миоматозных узлов	I группа (n=14)		II группа (n=15)	
	Абсолютное число	Удельный вес, %	Абсолютное число	Удельный вес, %
II тип	2	14,2	3	20,0
III тип	4	28,5	4	26,6
IV тип	7	50,0	6	40,0
V тип	1	7,1	2	13,3

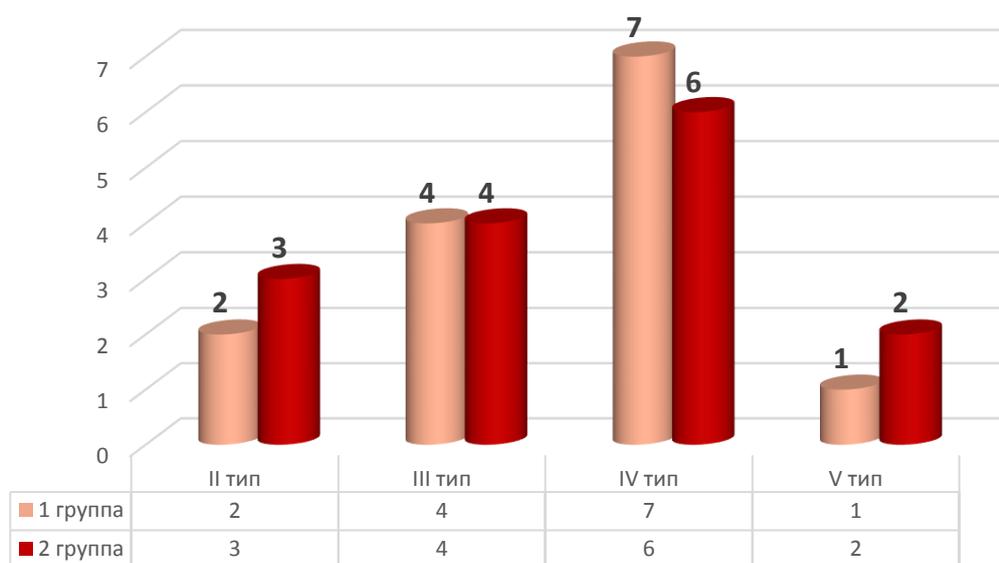


Рисунок 15 – Распределение по локализация миоматозных узлов по типам у обследованных пациенток

Из таблицы видно, что по расположению миоматозных узлов, II тип миомы матки встречается в основной группе пациенток у 2(14,2%), во второй группе у 3 (20%), III тип в обеих группах встречается одинаково у 4, их удельный вес составил 28,5% и 26,6% соответственно. Наиболее часто в двух группах встречается миома матки IV типа: в I группе у 7 (50%) пациенток, во II группе у 6 (40%). V тип миомы матки было выявлен у 1(7,1%) пациентки в I группе и у 2 (13,3%) больных во II группе.

Длительность заболевания колебалась от 2 до 6 лет, в среднем составила 3,5 лет.

Все пациентки жаловались на отсутствие беременности, имели в анамнезе первичное либо вторичное бесплодие. По анамнестическим данным, все женщины не могли самостоятельно забеременеть в течение от 1 года до 4 лет. Характеристика жалоб пациенток показаны в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика основных жалоб обследованных пациенток

Параметры	I группа (n = 14)		II группа (n = 15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бесплодие первичное	6	43,0	6	40,0
Бесплодие вторичное	8	57,0	9	60,0

Согласно представленным данным, вторичное бесплодие встречается чаще чем первичное бесплодие в обеих группах. В I группе 6 (43%) больных имели первичное бесплодие, 8 (57%) - вторичное бесплодие. Среди пациенток II группы на первичное бесплодие жаловались 6 (40%) больных, на вторичное бесплодие - 9 (60%).

При изучении соматического статуса в группе обследованных пациенток достоверных различий в частоте сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, инфекции мочевыводящих путей не выявлено.

При изучении менструальной функции больных оценивались: возраст наступления менархе, длительность менструального цикла и характер нарушения менструальной функции. Данные о характере менструальной функции исследуемых женщин представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Описательная статистика групп по характеру менструальной функции исследуемых женщин в период обследования

Показатель		N	M ± m	SD	Медиана	Минимум	Максимум
Возраст наступления менархе, лет	Группа I	14	12,71 ± 0,266	0,9945	13,00	11,00	14,00
	Группа II	15	12,47 ± 0,256	0,9904	13,00	11,00	14,00
Длительность менструального цикла, дни	Группа I	14	28,71 ± 0,773	2,8937	28,00	24,00	31,00
	Группа II	15	28,60 ± 0,729	2,8234	28,00	24,00	31,00
Длительность менструации, дни	Группа I	14	5,36 ± 0,269	1,0082	5,00	4,00	7,00
	Группа II	15	5,33 ± 0,252	0,9759	5,00	4,00	7,00

Примечание- M – среднее значение, m – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение.

По данным из таблицы, ясно что возраст наступления менархе в основной группе составил $12,71 \pm 0,266$ лет, а в контрольной группе - $12,47 \pm 0,256$ лет. При оценке продолжительности менструального цикла, которая колебалась от 24 до 31 дня, средняя длительность составила $28,71 \pm 0,773$ дней в основной группе и $28,60 \pm 0,7292$ дней в контрольной группе исследования. Длительность менструального кровотечения в I группе в среднем составила $5,36 \pm 0,270$ дней, а во II второй группе - $5,33 \pm 0,252$ дней. У всех пациенток длительность менструального кровотечения варьировала от 5 до 7 дней.

По результатам статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп и методами непараметрической статистики для независимых выборок между основной и контрольной группой по возрасту наступления беременности, по длительности менструального цикла и длительности менструации статистических достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Результаты статистических сравнений приведены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп

Показатель	Степень свободы	Среднее 1 группы	Среднее 2 группы	t- критерий	p
Возраст наступления менархе, лет	27	12,71	12,47	0,6714	0,5076
Длительность менструального цикла, дней	27	28,71	28,60	0,1076	0,9151
Длительность менструации, дней	27	5,36	5,33	0,0646	0,9490

Таблица 19 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых выборок

Показатель	Критерий Манна-Уитни		ДА Краскела-Уоллиса	
	U-критерий	p	H-критерий	p
Возраст наступления менархе, лет	90,00	0,5325	0,4731	0,4916
Длительность менструального цикла, дней	101,50	0,8805	0,0241	0,8766
Длительность менструации, дней	103,50	0,9486	0,0051	0,9430

По гинекологическому анамнезу, кроме миомы матки у всех пациенток были сопутствующие хронические воспалительные заболевания матки и придатков, мастопатии. Некоторые пациентки имели фоновые заболевания

шейки матки в анамнезе. Данные о гинекологических заболеваниях пациенток представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Структура гинекологических заболеваний обследованных пациенток

Гинекологические заболевания	I группа (n=14)		II группа (n=15)	
	абс	%	абс	%
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	7	50,0	8	53,3
Фоновые заболевания шейки матки в анамнезе	3	21,4	4	26,6
Мастопатия	2	14,2	2	13,3
Отсутствие заболевания	2	14,2	1	6,6

Анализ гинекологических заболеваний пациенток показал, наиболее часто встречались хронические воспалительные заболевания матки и придатков в обеих группах. В I группе удельный вес воспалительных заболеваний составил 50%, во II группе 53,3% соответственно. Заболевания шейки матки в анамнезе имели место в 21,4% (3) среди пациенток основной группы и 26,6% (4) среди женщин контрольной группы. На наличие мастопатии указали 2 пациентки I и II группы. Гинекологические заболевания отрицали 2 пациентки из основной группы и 1 пациентка из контрольной группы. Между сравниваемыми группами нами не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости гинекологических заболеваний ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток с миомами матки, по анамнезу соматической и гинекологической патологии, на этапе обследования, достоверных различий не выявлено. Следовательно, исследуемые группы были распределены равномерно по таким параметрам, как возраст, соматические заболевания и характер менструальной функции.

4.2 Сравнительный анализ гормонального исследования и показатели УЗИ

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали по показателям уровню гипофизарных и половых стероидных гормонов в плазме крови. При лабораторных исследованиях гормонального профиля в группах сравнения определялись следующие показатели, указанные в таблице 21.

Таблица 21 - Показатели гормонов у обследованных пациенток до лечения (M±m)

Гормон	I группа (n=14)	II группа (n=15)
ЛГ, мМЕ/мл	6,02±0,32	6,15±0,32
ФСГ, мМЕ/мл	6,07±0,13	6,22±0,08
Прогестерон, нг/мл	9,62±1,08	10,39±1,27
Эстрадиол, пг/мл	110,36±11,71	109,2±9,8
Пролактин, пг/мл	20,8±1,72	20,38±1,67
Тестостерон, нг/мл	0,36±0,03	0,37±0,04
ТТГ, мМЕ/мл	2,22±0,26	2,26±0,25
АМГ, нг/мл	2,36±2,26	2,38±0,31

Данные таблицы также свидетельствуют о том, что уровень гормонов гипофиза, яичников и надпочечников в периферической крови у всех пациенток соответствовали нормативным показателям. Нормальными значениями АМГ считаются 1,0-2,5 нг/мл. Снижение содержания АМГ ниже 1,0 нг/мл свидетельствует об уменьшении овариального резерва. Повышение концентрации ФСГ >8 МЕ/л в фолликулярную фазу, на 2-3 день менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста является признаком снижения овариального резерва.

Далее с целью выявления статистических различий по уровню гормонов до лечения были применены методы статистического анализа

Таблица 22 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп по уровню гормонов до лечения

Показатель	Степень свободы	Среднее 1 группы	Среднее 2 группы	t-критерий	p
ФСГ, мМЕ/мл	27	6,07	6,22	-0,9867	0,3325
ЛГ, мМЕ/мл	27	6,03	6,15	-0,2708	0,7886
Пролактин, пг/мл	27	20,87	20,38	0,2045	0,8395
Прогестерон, нг/мл	27	9,62	10,39	-0,4574	0,6510
Эстрадиол, пг/мл	27	110,36	109,2	-0,5643	0,7654
Тестостерон, нг/мл	27	0,36	0,38	-0,2043	0,8397
ТТГ, мМЕ/мл	27	2,23	2,26	-0,1048	0,9173
АМГ, нг/мл	27	2,36	2,39	-0,0535	0,9577

Таблица 23 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых групп по уровню гормонов до лечения

Показатель	Критерий Манна-Уитни		ДА Краскела-Уоллиса	
	U-критерий	р	H-критерий	р
ФСГ, мМЕ/мл	84,00	0,3766	0,8511	0,3562
ЛГ, мМЕ/мл	99,00	0,8132	0,0705	0,7906
Пролактин, пг/мл	100,00	0,8467	0,0478	0,8270
Прогестерон, нг/мл	98,00	0,7800	0,0937	0,7596
Эстрадиол, нг/мл	94,00	0,6500	0,0836	0,6754
Тестостерон, нг/мл	104,50	0,9829	0,0005	0,9820
ТТГ, мМЕ/мл	103,50	0,9486	0,0043	0,9477
АМГ, нг/мл	101,00	0,8805	0,0306	0,8612

Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп и по критерию Манни-Уитни и ДА Краскела-Уоллиса по показателям гормонов статистически достоверных различий между основной и контрольной группами не выявлены ($p > 0,05$).

Проводился сравнительный анализ данных УЗИ органов малого таза, осуществленных на 5-7 день цикла. Данные УЗИ ОМТ представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Данные ультразвукового исследования пациенток до лечения на 5-7 день менструального цикла ($M \pm m$)

Показатели	I группа (n=14)	II группа (n=15)
Количество миоматозных узлов	2,92±0,19	2,93±0,18
Средний объем максимального миоматозного узла, см ³	20,8±2,67	19,5±2,37
Объем матки, см ³	97,37±3,0	96,6±2,29
Толщина эндометрия, мм	4±0,2	3,93±0,2

Согласно представленным данным в таблице, количество миоматозных узлов в основной группе в среднем составило 2,92±0,19, что не отличалось от

данных в группе контроля - $2,93 \pm 0,18$ ($p > 0,05$). Объем матки, рассчитанный по данным УЗИ по формуле $V_{\text{матки}} = L \times W \times H \times 0,523$, в среднем – $97,37 \pm 3,0$ см³ в основной группе, $96,6 \pm 2,29$ см³ соответственно в контрольной группе. Средний объем максимального миоматозного узла в первой группе составил $20,8 \pm 2,67$ см³, во второй группе - $19,5 \pm 2,37$.

Анализ статистического сравнения исследуемых групп представлены в таблицах ниже.

Таблица 25 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для независимых групп по данным УЗИ исследований

Показатель		Степень свободы	Среднее 1 группы	Среднее 2 группы	t-критерий	p
Средний объем макс. узлов	До лечения	27	20,09	19,51	0,3983	0,6935
Объем матки	До лечения	27	97,38	96,60	0,2319	0,8183
Толщина эндометрия	До лечения	27	4,00	3,80	0,6906	0,4957
Примечание – статистическая значимость $p > 0,05$						

Таблица 26 – Результаты статистического сравнения исследуемых групп методами непараметрической статистики для независимых групп по данным УЗИ исследований

Показатель		Критерий Манна-Уитни		ДА Краскела-Уоллиса	
		U-критерий	p	H-критерий	p
Средний объем макс. узлов	До лечения	94,50	0,6516	0,2104	0,6464
Объем матки	До лечения	102,00	0,9145	0,0172	0,8957
Толщина эндометрия	До лечения	90,00	0,5325	0,4897	0,4840
Примечание.* – статистическая значимость $p > 0,05$					

Результаты статистического сравнения исследуемых групп дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) и методами непараметрической статистики, по критерию Манна-Уитни и ДА Краскела-

Уоллиса для независимых групп по среднему объему доминантного узла, среднему объему матки и толщине эндометрия не выявлены статистически достоверных различий.

Таким образом, при изучении концентрации гормонов в периферической крови, взятых с 2-5 и 18-21 день менструального цикла, статистически достоверных различий между основной и контрольной группы не выявлено. Анализ показателей УЗИ на 5-7 день менструального цикла не выявил статистически значимых различий.

Анализируя результаты лабораторного и инструментального обследования, установлено, что исследуемые группы были репрезентативны по концентрации гипофизарных и половых стероидных гормонов, по объему матки, количеству миоматозных узлов и толщине эндометрия.

5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА

5.1 Динамика изменения объемов миоматозных узлов при лечении.

Для оценки эффективности консервативного лечения миомы матки улипристала ацетатом 5 мг в течение 3 месяцев нами были определены следующие конечные точки: средний объем миоматозного узла после лечения на 4 месяц, на 9 месяц; средний объем матки на 4 и 9 месяцы; концентрации гормонов ФСГ, ЛГ, АМГ после лечения на 4 месяц, частота наступления беременности в течение 6 месяцев после лечения.

По результатам проведенного нами исследования, консервативное лечение миомы матки с объемом миоматозных узлов II, III, IV и V типа (по новой классификации FIGO) на 4 месяц после лечения привело к значительному уменьшению объема миоматозных узлов. Влияние лечения на размер миоматозных узлов изучалось по данным УЗИ на 4 месяц и на 9 месяц после лечения. Изменение объема миомы матки по окончании курса терапии улипристала ацетатом представлена в таблице 27.

Таблица 27 - Динамика объема максимальных миоматозных узлов и миомы матки у пациенток до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (см ³)		4 месяц (см ³)		9 месяц (см ³)	
	Средний объем max узла	Объем матки	Средний объем max узла	Объем матки	Средний объем max узла	Объем матки
I группа (n=14)	20,08±2,67	97,37±3,0	13,08±1,9	68,26±2,64	9,39±1,23	58,81±1,69
II группа (n=15)	19,5±2,37	96,6±2,29	20,04±2,36	96,79±2,25	20,4±2,35	97,98±2,37

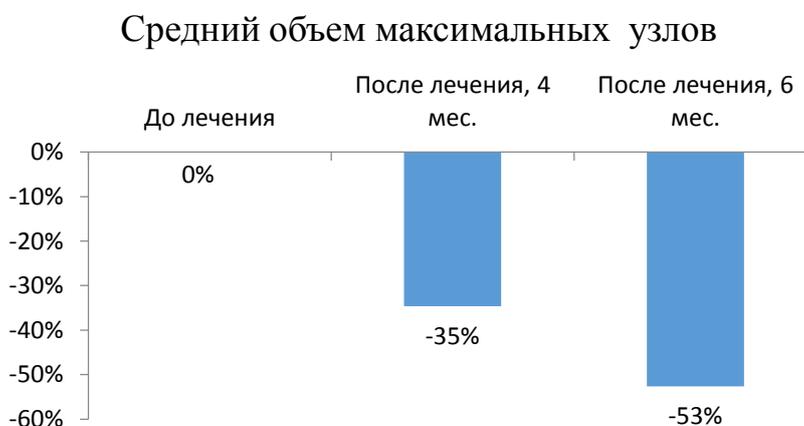


Рисунок 16 – Средний % уменьшения миоматозных узлов после окончания лечения

По сведениям из таблицы, на 4 месяц после лечения улипристала ацетатом объем миоматозных узлов уменьшился в среднем на 35% (от 25% до 46%), на 9 месяц после лечения на 53% (от 45% до 60%).

За счет снижения размеров миоматозных узлов, общий объем матки на 4 месяц после лечения в среднем уменьшился на 30%, на 9 месяц наблюдения на 40%.

Данные полученные в ходе исследования показывают, применение УПА значительно уменьшает размеры миоматозных узлов на 4 месяц после лечения. После окончания лечения, результаты УЗИ исследования в динамике показали, что несмотря на прекращение приема препарата уменьшение размеров миомы матки продолжалось. Уменьшение размеров миоматозных узлов продемонстрированы на УЗИ рисунках ниже.

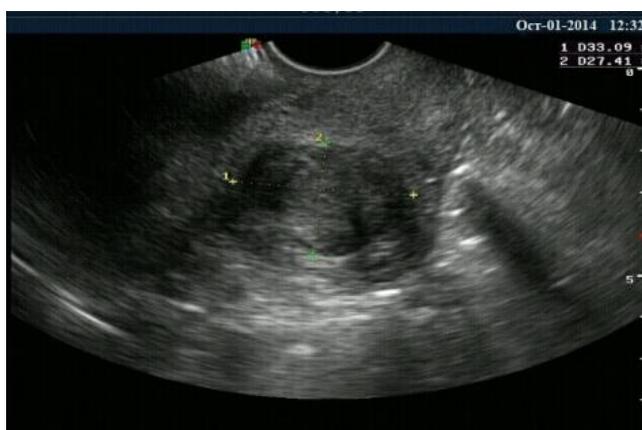


Рисунок 17 – УЗИ органов малого таза до начала лечения



Рисунок 18 – УЗИ органов малого таза на 4 месяц лечения



Рисунок 19 – УЗИ органов малого таза после лечения, на 6 месяц

Таким образом, результаты анализа ультразвуковых данных объема доминантного миоматозного узла и объема матки показали значимое снижение размеров миоматозных узлов после лечения с применением УПА. С целью

выявления достоверных различий, статистический анализ внутригрупповой динамики по среднему объему доминантного миоматозного узла и по объему матки проводился с помощью методов дисперсионной статистики – однофакторным методом, и непараметрическим ранговым тестом Кендалла, как для основной так и для контрольных групп. Результаты данного анализа представлены ниже, в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты статистического анализа динамики изменений показателей УЗИ исследований пациенток в основной группе до лечения и в 4 и 9 месяцев после лечения

Показатель	Дисперсионный однофакторный анализ			Ранговый ДА и конкордация Кендалла		
	Степень свободы	F-критерий	p	Степень свободы	Хи-квадрат	p
Средний объем макс узлов	2;39	33,2082	< 0,001	2;14	28,00	< 0,001
Объем матки	2;39	77,5649	< 0,001	2;14	28,00	< 0,001

Примечание: * – статистическая значимость $p < 0,001$

Как видно из таблицы, в основной группе пациенток наблюдается в динамике статистически значимые изменения на 4 месяц и 6 месяц после лечения в сравнении с размерами до начало лечения ($p < 0,001$).

Наглядное представление этой динамики, этих изменений можно видеть на графиках средних с доверительным интервалом с уровнем значимости 95% (Рисунок 20).

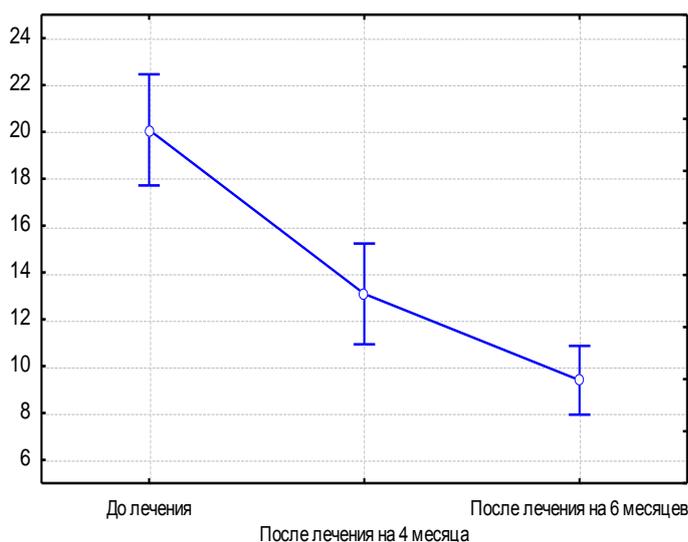


Рисунок 20 – График динамики изменения среднего объема максимальных узлов до и после лечения в основной группе

Дальнейший анализ методами дисперсионного однофакторного анализа показывает значимые различия в динамике изменений этих показателей в

исследуемых группах. В качестве фактора был фактор времени обследования: до лечения, на 4 месяц и через 6 месяцев. Результаты показаны ниже, в таблице 29.

Таблица 29 – Результаты факторного анализа динамики изменений клинических показателей в исследуемых группах пациентов

Показатель		ДА Краскела-Уоллиса			Дисперсионный однофакторный анализ		
		Степень свободы	Н-критерий	р	Степень свободы	F-критерий	р
Средний объем макс узлов	До лечения	1;29	0,2104	0,6464	1;27	0,1586	0,6935
	После лечения, 4 мес.	1;29	13,1284	0,0003*	1;27	22,1737	0,0001*
	После лечения, 6 мес.	1;29	20,6121	<0,001*	1;27	82,9378	<0,001*
Объем матки	До лечения	1;29	0,0172	0,8957	1;27	0,0538	0,8183
	После лечения, 4 мес.	1;29	20,2176	<0,001*	1;27	81,6662	<0,001*
	После лечения, 6 мес.	1;29	21,0052	<0,001*	1;27	210,5008	<0,001*
Толщина эндометрия	До лечения	1;29	0,4897	0,4840	1;27	0,4769	0,4957
	После лечения, 4 мес.	1;29	21,5848	<0,001*	1;27	101,3106	<0,001*
	После лечения, 6 мес.	1;29	0,2356	0,6274	1;27	0,3967	0,5341

Примечание: * – статистическая значимость $p < 0,05$

Из нее видно, что существуют статистически значимые различия в динамике изменений показателей УЗИ диагностики, а именно в основной группе после лечения наблюдается устойчивое уменьшение среднего объема максимальных узлов и объема матки в сравнении с контрольной группой. В среднем, толщина эндометрия в основной группе, после приема препарата улипристал ацетат составило $10,85 \pm 0,70$ мм, но не превышало 16 мм по данным УЗИ. К 6 месяцу после окончания лечения, на 9 месяц наблюдения, толщина эндометрия у всех пациенток составила $4,07 \pm 0,26$ мм. В контрольной группе таких изменений в толщине эндометрия не наблюдается.

Далее, в диаграмме размахов для средних и медиан в основной группе пациентов по динамике изменения среднего размера максимального

миоматозного узла и объема матки сразу после окончания лечения, на 4 месяц, так же на 6 месяц после окончания лечения. На нем наглядно видна динамика изменений данных показателей и возникающее различие в группах сравнений по объему миоматозного узла и общего объема матки (Рисунок 15, 16).

Обозначения на диаграммах размахов для средних:

- центральная метка - среднее значение;
- бокс – стандартная ошибка;
- "усы" – стандартное отклонение.

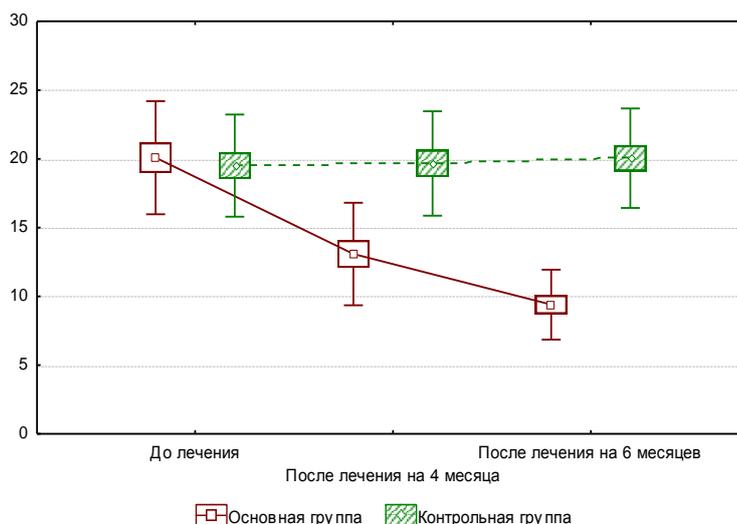


Рисунок 21 – Диаграмма размахов средних по показателю среднего объема максимальных узлов в группах пациенток по времени от начала лечения и на 6 месяц после лечения

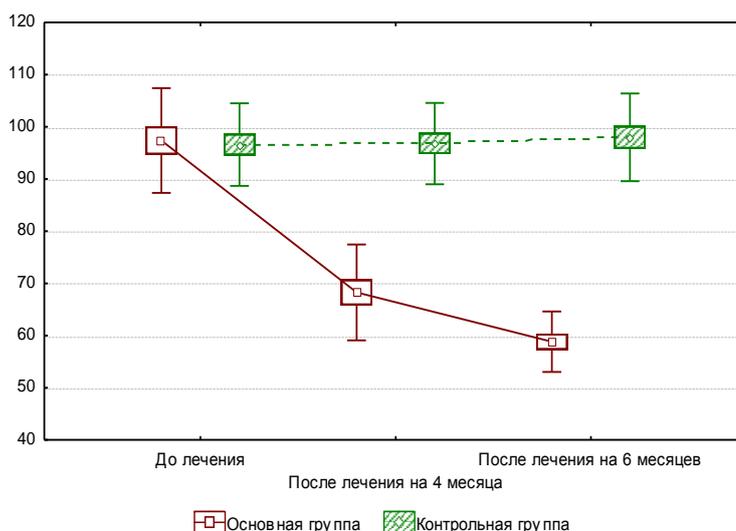


Рисунок 22 – Диаграмма размахов для средних по объему матки в исследуемых группах пациенток по времени от начала лечения и до 6 месяцев после лечения

5.2 Результаты изучения изменений гормонального исследования (овариального резерва) после лечения

Далее был проведен сравнительный анализ показателей гормонов ФСГ, ЛГ и АМГ в основной группе до лечения и после лечения. В динамике, уровень гормонов в периферической крови определялся после возобновления менструального цикла, на 2-5 день. Данные представлены в таблице ниже, в таблице 30.

Таблица 30 – Показатели гормонов после проведенной терапии УПА

Показатели	До лечения	После лечения
ФСГ, мМЕ/мл	6,07±0,12	6,15±0,13
ЛГ, мМЕ/мл	6,02±0,32	5,97±0,32
АМГ, нг/мл	2,36±0,26	2,32±0,27

По сведениям из таблицы 24, средний уровень ФСГ после лечения составил 6,15±0,13 мМЕ/мл, ЛГ - 5,97±0,32 мМЕ/мл, АМГ 2,32±0,27 нг/мл. Статистическое сравнение показателей гормонов проводился дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для зависимых выборок (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты статистического сравнения уровней гормонов до и после лечения в основной исследуемой группе

Показатель	Степень свободы	t-критерий	p
ФСГ, мМЕ/мл	13	1,4265	0,1773
ЛГ, мМЕ/мл	13	1,1194	0,2832
АМГ, нг/мл	13	2,0330	0,0630

В таблице 31 представлены результаты статистического сравнения уровней гормонов до и после лечения в основной исследуемой группе дисперсионным статистическим методом (t-критерий Стьюдента) для зависимых выборок. Как видно, статистических различий в уровнях гормонов в исследуемой группе до и после лечения не выявлено.

Аналогично, тесты сравнения уровней гормонов до и после лечения с помощью методов непараметрической статистики (Chi-квадрат, критерий Вилкоксона, ранговый DA и конкордация Кендалла) не показали значимых различий.

Таким образом, проведенный нами анализ не выявил достоверной разницы в уровне гормонов ФСГ, ЛГ и АМГ, что указывает на отсутствие негативного влияния улипристала ацетата на уровень яичникового резерва.

5.3 Результаты изучения детородной функции после проведенного курса лечения улипристалом ацетатом

Далее, после окончания лечения мы изучали частоту наступления беременности в основной и контрольной группе. Все пациентки в течение 6 месяцев после завершения курса лечения находились под нашим наблюдением в амбулаторном уровне. После проведенного лечения улипристалом ацетатом мы изучали наступление беременности в течение 6 месяцев. В I группе за период наблюдения беременность наступила у 8 (57,14%) женщин из 14. Из них 3 у пациенток с первичным бесплодием, 5 беременностей было зарегистрировано у женщин со вторичным бесплодием (Таблицы 32, 33).

Таблица 32 – Частота наступления беременности после лечения УПА

Группы	Забеременело	Не забеременели	Всего
I группа	8	6	14
II группа	2	13	15
Всего	10	19	29

Таблица 33 – Результаты статистических расчетов по частоте наступления беременности после проведенной терапии

Критерий	Значение	Статистическая значимость, p
Хи-квадрат без поправки Йетса	6,152	0,0131*
Хи-квадрат с поправкой Йетса	4,365	0,0367*
Точный критерий Фишера двусторонний, p	0,0209	0,0209*
Примечание: * – статистическая значимость $p < 0,05$		

По сведениям таблицы, по частоте наступления беременности между I и II группами есть статистически значимые различия по наступлению беременности между группами с лечением и без лечения – все критерии показывают высокий уровень статистической значимости p ($p < 0,05$).

В данный момент у всех беременность прогрессирует. В контрольной группе беременность наступила у 2, однако беременности закончились преждевременными родами.

Средний возраст пациенток, у которых наступила беременность составил $30,7 \pm 1,89$ (от 23 до 37 лет).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у пациенток, принимавших улипристал ацетат в качестве консервативной терапии наблюдалось значительное уменьшение объемов миоматозных узлов. Количество беременностей было выше у данных же пациенток, по сравнению с контрольной группой. Полученные нами данные свидетельствует о том, что применение улипристала ацетата в качестве медикаментозной терапии улучшает репродуктивный прогноз у женщин с миомой матки.

5.4 Алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции.

По данным мировой литературы, несмотря на многочисленные научные труды, посвященные на тему миомы матки, до сих пор не существует единого мнения о влиянии миомы матки на репродуктивную функцию женщины. Миома матки в 5-10% выявляется у пациенток, страдающих бесплодием. Данная доброкачественная опухоль репродуктивной системы может быть единственной причиной бесплодия только в 2-3% случаях. Однако, по данным Американского общества репродуктивной медицины, возможно влияние миомы матки на генеративную функцию женщины недооценена [26]. Так же, при выборе терапии у женщин репродуктивного возраста, которые желают реализовать репродуктивную функцию в будущем Американское общество репродуктивной медицины не рекомендует применение эмболизации маточных артерий, миолизис, магнитно-резонансный сфокусированный ультразвук. Они это объясняют тем, что безопасность и эффективность методов для данного контингента пациенток не до конца изучена.

По заключению SOGC, для пациенток с аномальными кровотечениями медикаментозная терапия включает внутриматочную спираль с левонгестрелом (I), аналогов ГнРГ (I), селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (I), оральные контрацептивы (II-2), прогестины (II-2), даназол (II-2). Эффективной медикаментозной терапией у женщин с миомой матки с нарушением функции соседних органов является селективные модуляторы прогестероновых рецепторов и аналоги ГнРГ (I).

При выборе существующих методов лечения миомы матки нужен индивидуализированный подход на основе симптомов, размера и расположения миоматозного узла, потребности и желания женщины сохранить репродуктивную функцию, орган, а также доступность, наличие метода и опыт врача (III-B).

Общество акушеров и гинекологов Канады [35] в ведении миомы матки у пациенток с бесплодием с целью улучшения показателей беременности дают следующие рекомендации;

1. У пациенток с миомой матки в сочетании с бесплодием должны адекватно оценить и выделить типы миомы, которые деформируют полость матки с помощью трансвагинального УЗИ, гистероскопии, гистеросонографии или использовать магнитнорезонансную томографию. (III-A)
2. Предоперационная подготовка субмукозных форм миом должна включать в себе дополнительную оценку о размере и расположении миомы в полости матки, степень деформации полости матки и инвазии в миометрий по отношению к серозной оболочке. Сочетание гистероскопии и трансвагинального метода УЗИ или гистеросонографии является условием выбора. (III-B)
3. Субмукозные миоматозные узлы должны удаляться путем гистероскопической миомэктомии. Размеры миоматозных узлов не должны превышать <5 см, хотя более крупные узлы тоже могут быть удалены аналогичным путем, но часто требуется повторное вмешательство (III-B).
4. Гистеросальпингограмма не является подходящим методом для оценки классификации форм миоматозных узлов. (III-D)
5. У женщин с бесплодием неясного генеза субмукозная миома матки должна быть удалена с целью улучшения частоты наступления беременности и зачатия. (II-2A)
6. Удаление субсерозных форм миоматозных узлов не рекомендуется. (III-D)
7. У пациенток с миомой матки в сочетании с бесплодием, в случае подтверждения во время гистероскопии отсутствия деформации в полости матки и изменений в эндометрии, существует база данных против применения миомэктомии, независимо от размеров миоматозных узлов. (II-2D) Если у пациентки нет других вариантов, в данном случае преимущества и возможные риски миомэктомии должны быть взвешены, и подход к интрамуральным миомам должен быть индивидуализирован. (III-C)
8. При удалении миоматозных узлов абдоминальным путем должны быть предприняты усилия для использования переднего надреза матки, чтобы свести образование послеоперационных спаек к минимуму. (II-2A)
9. Широкое применение лапароскопической миомэктомии ограничивается техническими трудностями данной процедуры. Выбор пациентов на удаление миоматозных узлов лапароскопическим путем должен быть индивидуализирован на основе количества, размера, расположение миомы матки и мастерства хирурга. (III-A)

10. Женщинам без нарушения репродуктивной функции или страдающим бесплодием, которые планируют в будущем беременность в качестве лечения не должна быть рекомендована эмболизация маточных артерий. (II-3E)

Благодаря эффективности и отсутствию побочных явлений, негативно влияющих на качество жизни пациенток, селективный модулятор прогестероновых рецепторов занимает ведущее место в медикаментозной терапии миомы матки в последние годы. Особенно наибольший интерес вызывает применение улипристала ацетата у женщин молодого репродуктивного возраста, которые желают сохранить и реализовать репродуктивный потенциал. Профессор J. Donnez в статье «With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?» подробно описывает клинические ситуации, возникающие в практике [108].

Согласно приведенным рекомендациям, при миомах 0 типа преоперационная терапия УПА не требуется, так как при субмукозных миомах «на ножке» гистероскопическая миомэктомия является «золотым стандартом» и технически не сложна.

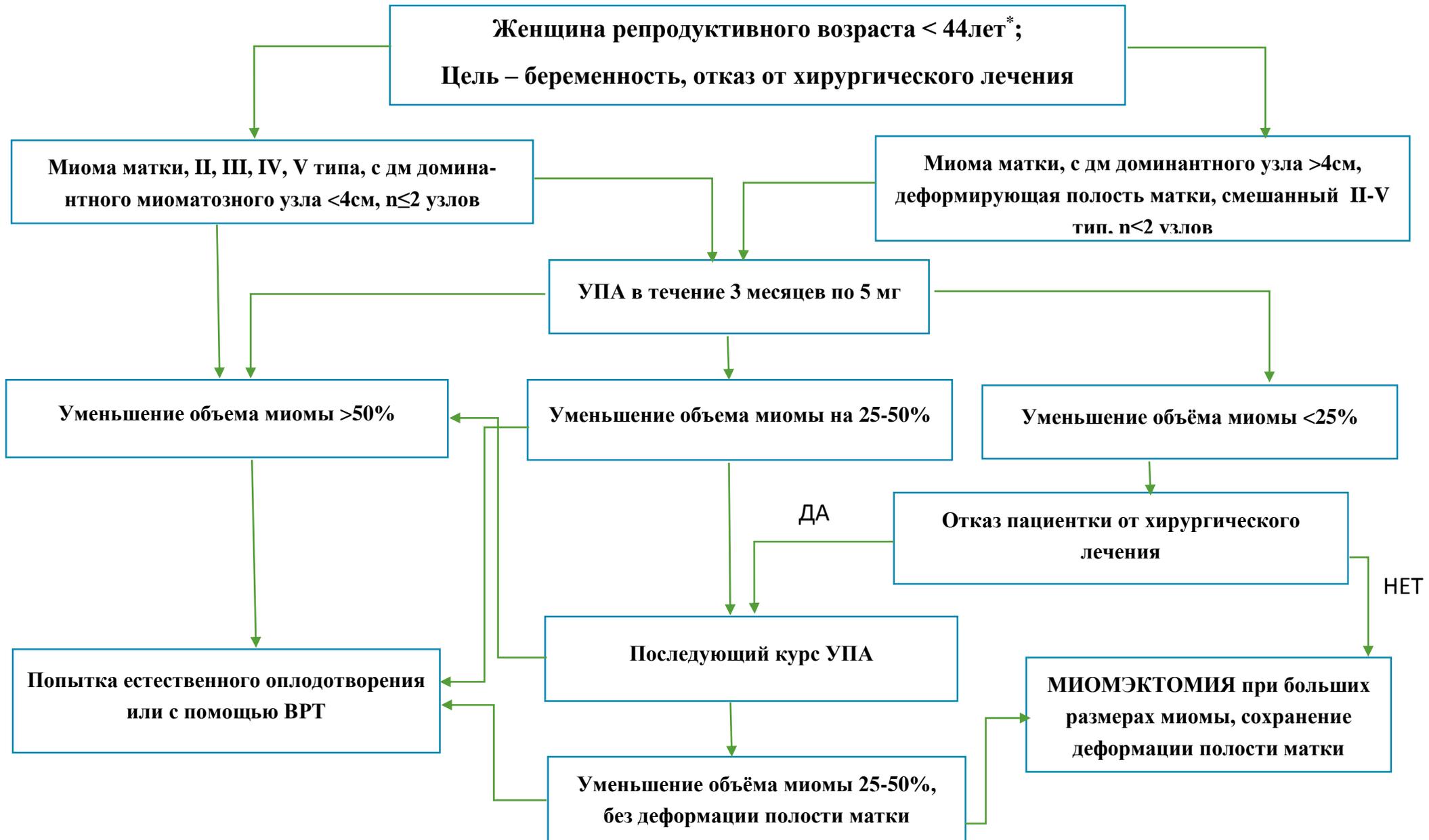
При наличии миоматозных узлов I класса, диаметром более 3 см и/или II типа один или два курса терапии УПА технически значительно облегчает проведение гистероскопической резектоскопии. При наличии хорошего ответа на терапию узел перестает деформировать полость матки и необходимость оперативному вмешательству исчезает.

В случае обнаружения множественных миоматозных узлов от 2 до 6, смешанной локализации (II-V) требуется интермиттирующая терапия, включающая в себе 2 или 3 курса приема УПА. На данную терапию исходы могут быть разнообразными:

1. Значительный регресс миоматозных узлов – более чем на 50% уменьшение объема, устраняющего деформацию полости матки. В данном случае пациентка может сделать попытку зачатия в естественном менструальном цикле или с применением ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий).
2. Уменьшение объема миоматозных узлов более чем, на 25% и менее, чем на 50%. При больших размерах миоматозных узлов показания к миомэктомии остаются.
3. Уменьшение миомы матки существенное (более, чем на 25%, менее, чем 50%), но если деформация полости матки сохраняется, можно продолжить повторные курсы лечения УПА. В случае отказа пациентки от дальнейшего медикаментозного лечения, можно удалить миоматозные узлы хирургическим путем.
4. В отдельных случаях, при больших размерах миомы матки и при сложных локализациях для хирургического удаления можно сначала провести эмболизацию маточных артерий с последующей миомэктомией [95], если пациентка не планирует беременность в будущем.

Таким образом, на основании данных доказательной медицины и собственных результатов исследования мы предлагаем алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции (рисунок 23).

Алгоритм ведения пациенток с миомой матки с целью реализации репродуктивной функции



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения больных репродуктивного возраста с миомой матки, несмотря на длительную историю ее изучения, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. В современной медицине особое место занимает разработка тактики ведения больных миомой матки с наличием нарушений репродуктивной функции. У практикующих врачей наибольшие трудности возникают при выборе основного метода лечения у женщин данной группы.

Частота миомы матки увеличивается с возрастом и становится значительной, поскольку все больше женщин откладывают реализацию репродуктивной функции [34]. Однако в последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» миомы матки, чаще встречается у женщин до 30 лет. Это связано с совершенствованием методов диагностики и широким применением «агрессивных» акушерских и гинекологических вмешательств [7]. Учитывая чёткую тенденцию к развитию миомы матки у молодых пациенток, а также то, что в современных условиях женщины зачастую реализуют репродуктивную функцию после 30 лет, сохранение фертильности актуально в медицинском и социальном аспектах.

Миома матки негативно влияет не только на качество жизни женщины, также на ее репродуктивную функцию и акушерские исходы беременности [4].

По мнению Carranza-Mamane V. et al., в большинстве случаев миому матки случайно выявляют у пациенток в рамках обследования на бесплодие. Однако частота миомы матки среди популяции женщин, страдающих бесплодием, остается одним из спорных вопросов [35]. По литературным данным, последнее время в многочисленных исследованиях обсуждается вопрос о влиянии миомы матки на репродуктивное здоровье женщин [4,13,14,25,26,34,35,36,37].

Другие исследователи считают, что миома матки чаще всего встречается у женщин молодого возраста, что эта патология часто сочетается с бесплодием. В то же время у 20% женщин с бесплодием, миома матки является единственной патологией репродуктивной системы, обуславливающей отсутствие или невынашивание беременности [39]. Многие авторы пришли к выводу, что миома матки может вызвать бесплодие среди женщин репродуктивного периода, препятствуя проходимости маточных труб и нарушая транспорт гамет. В настоящее время ясно, что критически важным фактором возникновения бесплодия при миоме является деформация полости матки, вследствие чего изменяется гормональная среда, развитие эндометрия, и возникает «ненормальный» эндометрий [25,38,39,40,41,42,43,44,45,46]. По литературным данным, вопрос о том, насколько миома может выступать единственной причиной бесплодия, мало изучен [25]. Это связано с отсутствием проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований с выделением других факторов бесплодия [37]. Некоторые ученые по результатам рандомизированного проспективного исследования установили, что хирургическое удаление миоматозных узлов ускоряет наступление

беременности от 25 до 45%. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что миома матки влияет на фертильность [45].

При выполнении работы в период с 2014 по 2016 годы нами был проведен ретроспективный анализ, а также комплексное обследование и лечение 29 больных с миомой матки в сочетании с бесплодием, находящихся в репродуктивном возрасте. Исследование проводилось на базах кафедры акушерства и гинекологии №2 АО «МУА»: гинекологическое отделение АОБ №2, в №7 и №8 поликлиниках города, в частных медицинских центрах «Айя» и «АзияМедсервис плюс».

На первом этапе исследования была произведена выкопировка данных из первичной документации пациенток больных репродуктивного возраста, которым была произведена операция миомэктомия с 2009 по 2014 год включительно в гинекологическом отделении «АОБ №2». Данный этап включал в себя определение частоты рецидивов миомы матки в зависимости от методов реабилитационной терапии и изучение частоты наступления беременности после проведенной миомэктомии. С целью изучения отдаленных результатов после реконструктивно-пластической операции по поводу миомы матки с 2014 по 2016 год 75 пациенток, которые подверглись операции миомэктомии в 2010-2014 гг. были приглашены на консультацию и были осмотрены. При выявлении методом УЗИ как минимум одного миоматозного узла диаметром более чем 1 см констатировали случаи проявления рецидива [95].

По результатам исследования, в структуре клинических диагнозов при поступлении в стационар превалировало субсерозно-интерстициальная локализация миоматозных узлов – 35 (44,3%). Также обращает на себя внимание то, что в качестве консервативной терапии до миомэктомии всего лишь 2 пациентки принимали оральные контрацептивы.

Частота рецидивов миомы матки, полученная на основании осмотра пациенток из ретроспективной группы, которым была произведена миомэктомия в 2010-2014 гг. составило 40% в течение 5 лет.

Согласно задачам исследования, все пациентки в зависимости от методов реабилитационной терапии были разделены на следующие 4 группы: 1 группа – пациенты, которые после проведенной миомэктомии не принимали какие-либо препараты, 2 группа – больные, которые принимали оральные контрацептивы (Новинет) в течение 3 месяцев непрерывно, 3 группа – женщины, принимавшие индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата в течение 6 месяцев по 2 капсулы 3 раза в день, 4 группа – пациенты, которые в качестве послеоперационной терапии принимали улипристала ацетат в течение 3 месяцев по 5 мг.

Частота рецидивов была изучена у 75 больных, подвергшихся органосохраняющей операции по поводу миомэктомии в 2010-2014 г.г., поскольку 2 сменили постоянное место жительства, еще 2 пациентки отказались от участия в исследовании по личным причинам. Средний возраст пациенток после миомэктомии составил $38,2 \pm 5,1$ лет.

Исследуемые 75 пациенток были распределены следующим образом:

1 группу сформировали 29 пациенток, 2 группу – 25, 3 группу – 11, 4 группу – 10 больных. В 1 группе, среди больных, которые после миомэктомии не принимали никакие препараты частота рецидивов была выявлена у 14 (18,6%) женщин. Во второй группе, после применения оральных контрацептивов в течение 3 месяцев среди 25 пациенток миома матки возобновилась у 13 (17,3%) больных. В 3 группе после 6 месячного приема препарата индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата из 10 женщин у 2 (2,6%) зарегистрированы случаи рецидива. В 4 группе, после приема улипристала ацетата из 10 больных рецидив установлен у 1 (1,3%) пациентки. Общее количество выявленных рецидивов составило 30 (40%). У 44 (60%) больных после проведенной органосохраняющей операции не были зарегистрированы случаи рецидива.

Таким образом, результаты данного этапа исследования свидетельствуют о том, что применение индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, улипристала ацетата в качестве послеоперационной реабилитационной терапии уменьшает частоту возникновения рецидивов после миомэктомии.

Полученные нами данные соотносятся с литературными данными, согласно которым, вероятность возникновения рецидива опухоли составляет 44-55% в течение 5 лет [72,73]. По данным других авторов, риск возникновения рецидивов составляет 15-51% в течение 5 лет после миомэктомии [74]. Такой большой диапазон может быть связан с этническим разнообразием исследовательских групп, а также с различными критериями и методами диагностики рецидива.

Высокая частота рецидива объясняется тем, что удаление миоматозных узлов не устраняет сопутствующих нарушений гипоталамо-гипофизарной системы и не влияет на другие причины развития болезни. Интраоперационная травма миометрия является провоцирующим фактором, запускающим синтез факторов роста, пролиферацию миоцитов, и компонентов вне клеточного матрикса, что необходимо для репарации ткани.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение частоты наступления беременности в этих же группах пациенток после проведенной миомэктомии с 2013 года по 2014 год. В данный этап исследования вошли только те пациентки, которые после органосохраняющей операции на матке планировали беременность. С 2013 по 2014 год миомэктомия была проведена 40 женщинам репродуктивного возраста. Во время приема и беседы выяснили, что 5 не планировали беременность, так как 2 не имели постоянных половых партнеров, 3 предохранялись от беременности. В итоге, оставшиеся 35 пациенток окончательно сформировали группы исследования по изучению частоты наступления беременности после миомэктомии.

В зависимости от методов реабилитационной терапии все пациенты были разделены на две группы: I группу составили 17 женщин, которые после миомэктомии не получали лечение, II группу составили 18 пациенток, которые после миомэктомии принимали те или иные препараты в качестве методов реабилитационной терапии.

По результатам нашего исследования, применение методов реабилитационной терапии после миомэктомии повышает частоту наступления беременности. Полученные нами данные подтверждают мнение о том, что применение послеоперационной реабилитационной терапии у пациенток после миомэктомии позволяет улучшить репродуктивный прогноз. Послеоперационная реабилитационная терапия способствует снижению риска рецидива миомы матки в позднем послеоперационном периоде и повышает вероятность наступления беременности.

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка эффективности применения УПА в качестве медикаментозной терапии у женщин с миомой матки в сочетании с бесплодием. Нами было проведено полное клинико-лабораторное обследование 29 женщин репродуктивного возраста. Из исследования были исключены пациентки с бесплодием трубно-перитонеального генеза, с мужским, иммунологическим и эндокринным фактором бесплодия, а также при наличии противопоказаний на применение улипристала ацетата из-за экстрагенитальной патологии. Все пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 14 пациенток, которые принимали улипристал ацетат по 5 мг в течение 3 месяцев непрерывно. Контрольная группа пациенток состояла из 15 женщин, которые находились под наблюдением, на амбулаторном уровне. В контрольную группу вошли пациентки, отобранные по принципу «копи-пара», из пациенток, отказавшихся принимать селективные модуляторы прогестероновых рецепторов по тем или иным причинам.

Для оценки эффективности консервативного лечения миомы матки улипристалом ацетатом 5 мг в течение 3 месяцев нами были определены следующие конечные точки: средний объем доминантного миоматозного узла после лечения на 4 месяц, на 9 месяц; средний объем матки на 4 и 9 месяцы; концентрации гормонов ФСГ, ЛГ, АМГ после лечения на 4 месяц, частота наступления беременности в течение 6 месяцев после лечения.

По результатам нашего исследования, на 4 месяц после лечения улипристала ацетатом объем миоматозных узлов уменьшился в среднем на 35% (от 25% до 46%), на 9 месяц после лечения на 53% (от 45% до 60%). Объем матки на 4 месяц после лечения в среднем уменьшился на 30%, на 9 месяц наблюдения на 40%.

Проведенный нами анализ не выявил достоверной разницы в уровне гормонов ФСГ, ЛГ и АМГ до и после лечения, что указывает на отсутствие негативного влияния улипристала ацетата на уровень яичникового резерва.

После проведенного лечения улипристала ацетатом мы изучали наступление беременности в течение 6 месяцев. В I группе за период наблюдения беременность наступила у 8 (57,14%) женщин из 14. Из них 3 у пациенток с первичным бесплодием, 8 беременностей было зарегистрировано у женщин со вторичным бесплодием.

Таким образом, в результате проведенного исследования определена частота рецидивов в зависимости от методов реабилитационной терапии, и изучена частота наступления беременности после миомэктомии, оценена эффективность применения УПА у пациенток с миомой матки и бесплодием. Доказана эффективность применения послеоперационной реабилитационной терапии в целях снижения риска рецидива миомы матки в позднем послеоперационном периоде и повышение частоты наступления беременности. УПА уменьшает размеры миоматозных узлов, при этом не оказывает отрицательное влияние на овариальный резерв и тем самым улучшает репродуктивный прогноз у пациенток с миомой матки и бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ данных по определению частоты рецидивов после органосохраняющего хирургического лечения миомы матки среди женщин репродуктивного возраста показал, что частота рецидивов за пять лет составляет 40 %. Применение в послеоперационном периоде в качестве методов реабилитационной терапии индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата, улипристала ацетата уменьшает частоту возникновения рецидивов миомы матки ($p=0,0280$, $p < 0,05$).

2. Пациентки, которым были назначены методы реабилитационной терапии в послеоперационном периоде после миомэктомии, имеют лучшие показатели фертильности ($p=0,0176$, $p < 0,05$).

3. Возможность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов у женщин репродуктивного возраста с локализацией миоматозных узлов II, III, IV и V типа в сочетании с бесплодием позволяет улучшить репродуктивный прогноз у данного контингента больных ($p=0,0209$, $p < 0,05$). Отсутствие негативного влияния улипристала ацетата на состояние яичникового резерва позволяет ($p=0,0630$, $p > 0,05$) рекомендовать в качестве консервативной терапии у пациенток с нерешенной репродуктивной функцией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях уменьшения возникновения рецидивов после миомэктомии у женщин репродуктивного возраста в комплекс послеоперационной реабилитационной терапии целесообразно включить прием улипристала ацетата по 5 мг в течение 3 месяцев или индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата по 2 капсулы 3 раза в день в течение 6 месяцев.
2. Для улучшения репродуктивного прогноза больным, которые планируют беременность после миомэктомии рекомендовано назначение послеоперационной реабилитационной терапии.
3. С целью консервативной терапии у женщин с нереализованной репродуктивной функцией рекомендовать применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов.
4. Разработанный алгоритм целесообразно использовать у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, а также в случаях сочетания миомы с бесплодием, с целью реализации репродуктивной функции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T., Terrill P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery //New England Journal of Medicine, 2012, V. 366., №. 5, P. 409-420.
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 288 с.
3. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешённые вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода //Трудный пациент, 2013, Т. 11. №. 8-9, С. 14-19.
4. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach //Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2012, V. 39, №. 4, P. 521-533.
5. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки //М.: МЕДпресс-информ, 2004. Т. 400. С. 2.
6. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медицина, 2013. 319 с.
7. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки //Лечащий врач, 2010, Т. 3. С. 53-60.
8. Тихомиров А.Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки // Эффективная фармакотерапия, 2015, №5, С 56-60.
9. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Osterloh I. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate //Fertil. Steril., 2014, V. 101, № 6, P. 1565–1573.
10. Wheeler T.L., Murphy M., Rogers R.G., Gala R., Washington B. et al. Clinical practice guideline for abnormal uterine bleeding: hysterectomy versus alternative therapy //Journal of minimally invasive gynecology, 2012, V. 19, №. 1, P 81-88.
11. Fernandez H., Chabbert B.N., Allouche S. Prevalence of uterine fibroids in France and impact on quality of life: Results of a survey among 2500 women between 30-55 years //Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction, 2014, V. 43, №. 9, P. 721-727.
12. Brito L.G.O., Panobianco M.S., Sabino-de-Freitas M.M., Barbosa Hde F., de Azevedo G.D., Brito L.M., Candido-dos-Reis, F.J. Uterine leiomyoma: understanding the impact of symptoms on womens' lives //Reproductive health., 2014, V. 11, №. 1, P. 10.
13. Bendifallah S., Brun J.L., Fernandez H. Myomectomy for infertile women: the role of surgery //Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction., 2011, V. 40, №. 8, P. 885-901.
14. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. Новое в гормональной регуляции развития миомы матки //Медицинские аспекты здоровья женщины 2015, Т. 93, № 7, С. 21-27.
15. Moroni R.M., Vieira C.S., Ferriani R.A., dos Reis R.M., Nogueira, A.A., Brito L.G.O. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review //BMC women's health. 2015, V. 15, №. 1, P. 1.

16. Sachie N., Mayuko S., Kodo S. High Recurrence Rate of Uterine Fibroids on Transvaginal Ultrasound after Abdominal Myomectomy in Japanese Women // *Gynecol. Obstet Invest.*, 2006, № 6, P. 155—159.
17. Yoo E.H., Lee P.I., Huh C.Y., Kim D.H., Lee B.S., Lee J.K., Kim D. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy // *Journal of minimally invasive gynecology.*, 2007, V. 14, №. 6, P. 690-697.
18. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.*, 2002, T. 109, №. 10, P. 1097-1108.
19. Линева И.О., Тугушев М.Т., Руденько А.А. Опыт применения препарата Люкрин депо при лечении сочетанной гинекологической патологии // *Фармакотерапия*, 2007, V. 9, №2, P.15-17.
20. Краснопольский В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош, 2006, 160 с.
21. Chen I., Motan T., Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of minimally invasive gynecology.* 2011, V. 18, №. 3, P. 303-309.
22. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma—an update // *Int J Womens Health*, 2011, V. 3, №. 1, V. 231-42.
23. Croxtall J.D. Ulipristal Acetate // *Drugs.* 2012, V. 72, №. 8, С. 1075-1085.
24. Радзинский В.Е. Миома матки: курс на органосохранение // *Информационный бюллетень.-Медиабюро Статус презент.* 2014, С. 1-22.
25. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy D. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes // *Minerva ginecologica.* 2010, V. 62, №. 3, P. 225-236.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons Myomas and reproductive function // *Fertility and Sterility*, 2008, V. 90, №. 5, P. S125-S130.
27. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids // *Best practice and research Clinical obstetrics and gynaecology*, 2008, V. 22, №. 4, P. 571-588.
28. Fernandez H. Uterine fibroids // *La Revue du praticien.*, 2014, V. 64, №. 4, P. 540-544.
29. Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C., Cousins D., Schectman J.M. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women:ultrasound evidence // *American journal of obstetrics and gynecology*, 2003, V. 188, №. 1, P. 100-107.
30. Laughlin S.K., Baird D.D., Savitz D.A., Herring A.H., Hartmann K.E. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound screening study // *Obstetrics and gynecology*, 2009, V. 113, №. 3, P. 630.
31. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.P., Haneke K., Vahdat H.L., Baird D.D. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, V. 105, №. 50, P. 19887-19892.

32. Wamsteker K., De Block S. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation In: Sutton C, Diamond M, //Endoscopic Surgery for Gynecologists London: WB Saunders, 1998, P. 511-524.
33. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I. S., FIGO Working Group on Menstrual Disorders FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age //International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2011, V. 113, №. 1, P. 3-13.
34. Heertum K.V., Barmat L. Uterine fibroids associated with infertility //Women's Health, 2014, V. 10, №. 6, P. 645-653.
35. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R., Cheung A., Sierra S., Case A., Vause T. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2015, V. 37, №. 3, P. 277-285.
36. Цхай, В.Б. Перинатальное акушерство: учеб. пособие /В.Б. Цхай, Ростов н/Д: Феникс, Красноярск: Изд. проекты, 2007, 512 с.
37. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod., 2002, V.17, P.1424–1430.
38. Bendifallah S., Brun J.L., Fernandez H. Myomectomy for infertile women: the role of surgery //Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction, 2011, V. 40, №. 8, P. 885-901.
39. Benecke C, Kruger T.F, Siebert T.I, Van der Merwe J.P, Steyn D.W. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review //Gynecol Obstet Invest., 2005, V.59, P. 225–230.
40. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O., Crosignani P.G. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence //Hum Reprod Update., 2007, V.13, P. 465–476.
41. Buttram Jr V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management //Fertility and sterility, 1981, V. 36, №. 4, P. 433-437.
42. Verkauf B.S. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. //Fertil Steril., 1992, V. 58, № 1, P.1–15.
43. Horne A.W., Critchley H.O. The effect of uterine fibroids on embryo implantation //Seminars in reproductive medicine, 2007, №. 6, P. 483-489.
44. Rackow B.W., Taylor H.S. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity //Fertility and sterility, 2010, V. 93, №. 6, P. 2027-2034.
45. Bulletti C., De Ziegler D., Setti P.L., Cicinelli E., Polli V., Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization //Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, V. 1034, №. 1, P. 84-92.
46. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., Pasin R., De Giorgi O., Crosignani P.G. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. //Hum Reprod Update, 2007, V13, P. 465–476.
47. Payson M., Leppert P., Segars J. Epidemiology of myomas //Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2006, V. 33, №.1, P. 1-11.

48. Olive D.L, Pritts E.A. Fibroids and reproduction //Semin. Reprod. Med., 2010, №28(3), P.218–227.
49. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence //Fertility and sterility, 2009, V. 91, №. 4, P. 1215-1223.
50. De Souza N.M., Brosens J.J., Schwieso J.E., Paraschos T., Winston R.M. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility //Clinical radiology, 1995, V. 50, №. 2, P. 75-79.
51. Forssman L. Blood flow in myomatous uteri as measured by intra-arterial 133 Xenon //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1976, V. 55, №. 1, P. 21-24.
52. Forssman L. Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected 133Xenon //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1976, V. 55, №. 2, P. 101-104.
53. Griffiths A., D'Angelo A., Amso N. Surgical treatment of fibroids for subfertility //Cochrane Database Syst Rev., 2006, V. 3.
54. Klatsky P.C., Tran N.D., Caughey A.B., Fujimoto V.Y. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery //Am. J. Obstet. Gynecol., 2008, V. 198, P. 357–366.
55. Pritts E. A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence //Obstetrical and gynecological survey, 2001, V. 56, №. 8, P. 483-491.
56. Qidwai G.I., Caughey A.B., Jacoby A.F. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata //Obstet. Gynecol., 2006, V. 107, P. 376–382.
57. Ouyang D.W., Economy K.E., Norwitz E.R. Obstetric complications of fibroids //Obstet. Gynecol. Clin. North Am., 2006, V. 33, P. 153–169.
56. Strobelt N., Ghidini A., Cavallone M., Pensabene I., Ceruti P., Vegani P. Natural history of uterine fibroids in pregnancy //J. Ultrasound Med., 1994, V. 13, P. 399–401.
57. Coronado G.D., Marshall L.M., Schwartz S.M. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study //Obstet. Gynecol., 2000, V. 95, P.764–769.
58. Vergani P., Ghidini A., Strobelt N., Roncaglia N., Locatelli A., Lapinski R.H., Mangioni C. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? //Am. J. Perinatol., 1994, V.11, № 5, P.356–358.
59. Тихомиров А.Л. Дифференциальный подход к лечению миомы матки // VII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал в России: версии и контраверсии»:труды. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014, 20 с.
- 60.Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки //Вопр. гин., акуш. и перинатол., 2008, Т. 7, №. 3, С. 74-81.
61. Olive D.L., Lindheim S.R., Pritts E.A. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2004, V. 16, №. 3, P. 239-243.
62. Zhang Y., Sun L., Guo Y., Cheng J., Wang Y., Fan S., Duan H. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with

- uterine fibroids: a meta-analysis //Obstetrical and gynecological survey, 2014. V. 69, №.2, P. 100-108.
63. Tropeano G., Amoroso S., Scambia G. Non-surgical management of fibroids // Hum. Reprod. Update., 2008, V.14, P. 259-274.
64. Huirne J.A., Lambalk C.B. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists //The Lancet, 2001, V. 358, №. 9295, P. 1793-1803.
65. Stewart E. A. Uterine fibroids //The Lancet, 2001, V. 357, №. 9252, P. 293-298.
66. Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S., Rajaeefard A., Zarei A., Kazerooni T., Schmidt E. H., Frank V., 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 //Fertil Steril., 2010, V. 93, P.192-198.
67. Cheng M.H., Wang P.H. Uterine myoma: a condition amendable to medical therapy? //Expert opinion on emerging drugs, 2008, V. 13, №. 1, P. 119-133.
68. Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S., Feng C., Fisher S.G., Guzick D.S. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial //Obstetrics and Gynecology, 2006, V. 108, №. 6, P. 1381-1387.
69. Tristan M., Orozco L.J., Steed A., Ramirez-Morera A., Stone P. Mifepristone for uterine fibroids //Cochrane Database Syst Rev., 2012, V. 8.
70. Esteve J.L., Acosta R., Heredia B., Pérez Y., Castañeda M.C.Y., Hernández A. V. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: A Randomized Controlled Trial //Obstetrics and Gynecology, 2008, V.112, №5, P. 1029-1036.
71. Carbonell J.L., Acosta R., Pérez Y., Marrero A.G., Trellez E., Sánchez C., Tomasi G. L. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial //International journal of women's health, 2013, V. 5, P. 115-124.
72. Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., Анисимова С.А. Трансцервикальная миомэктомия // Акушерство и гинекология, 2000, № 2, С. 29-35.
73. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2008, V. 22, №. 4, P. 627-642.
74. Payson M., Leppert P., Segars J. Epidemiology of myomas //Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2006, V. 33, №. 1, P. 1-11.
75. Ravina J. H., Ciraru-Vigneron N., Bouret J. M., Herbreteau D., Houdart E., Aymard A., Merland J. J. Arterial embolisation to treat uterine myomata //The Lancet, 1995. V. 346, №. 8976, P. 671-672.
76. Goldberg J., Pereira L. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2006, V. 18, №. 4, P. 402-406.
77. Spies J., Ascher S., Roth A. Uterine Artery Embolization for Leiomyomata //Obstet. Gynecol., 2001, V. 98, P. 29-34.

78. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M., Murphy-Skrzyniarz K., M.Roth A., Gonsalves S. Ovarian Function after Uterine Artery Embolization for Leiomyomata: Assessment with Use of Serum Follicle Stimulating Hormone Assay //J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, V.12, № 4, P. 437-42.
79. Freed M.M., Spies J.B. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes //Seminars in reproductive medicine, 2010, V. 28, №. 3, P. 235-241.
80. Pron G., Mocarski E., Bennett J., Vilos G., Common A., Vanderburgh L. Pregnancy After Uterine Artery Embolization for Leiomyomata: The Ontario Multicenter Trial //Obstetrics and Gynecology, 2005, V. 105, №. 1, P. 67-76.
81. Stewart E.A. Uterine fibroids //The Lancet, 2001, V. 357, №. 9252, P. 293-298.
82. Homer H., Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage //Fertility and Sterility, 2010, V. 94, №1, P. 324-330.
82. Mara M., Horak P., Kubinova K., Dundr P., Belsan T., Kuzel D. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization: evaluation of intrauterine findings in 127 patients //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2012, V. 38, №. 5, P. 823-831.
83. Li T.C., Mortimer R., Cooke I.D. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery //Human Reproduction, 1999, V. 14, №. 7, P. 1735-1740.
84. Беженарь В.Ф., Медведева Н.С., Айламазян Э.К. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии //Здоровье женщины, 2008, V. 36, С. 22-26.
85. Kunde D., Welch C. Ultracision in gynaecological laparoscopic surgery //Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2003, V. 23, №. 4, P. 347-352.
86. Oh B.R., Kwon D.D., Park K.S., Ryu S.B., Park Y.I., Presti Jr J.C. Late presentation of ureteral injury after laparoscopic surgery //Obstetrics and Gynecology, 2000, V. 95, №. 3, P. 337-339.
87. Федоров И.В., Мазитова М.И. Лапароскопическая хирургия и её последствия на фоне беременности //Эндоскопическая хирургия, 2010, №. 5, С. 60-61.
88. Roopnarinesingh S., Ramsewak S. Rupture of the uterus in patients with previous myomectomy //Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1985, V. 6, №. 1. P. 32-34.
89. Al Hilli M.M., Stewart E.A. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery //Seminars in reproductive medicine, 2010, V. 28, №. 3, P. 242.
90. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy //Obstetrics and Gynecology, 2005, V. 105, №. 4, P. 68S.
91. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A., Vorwergk J., Asskaryar F. A., Runnebaum I.B. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy //European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2014, V. 180, P. 35-39.
92. Fedele L., Parazzini F., Luchini L., Mezzopane R., Tozzi L., Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study //Human Reproduction, 1995, V. 10, №. 7, P. 1795-1796.
93. Sudik R., Hüsck K., Steller J., Daume E. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients //European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 1996, V.65, № 2, P. 209-214.

94. Doridot V., Dubuisson J.B., Chapron C., Fauconnier A., Babaki-Fard K. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy //The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2001, V. 8, №. 4, P. 495-500.
95. Nishiyama S., Saito M., Sato K., Kurishita M., Itasaka T., Shioda K. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women //Gynecologic and obstetric investigation, 2006, V. 61, №. 3, P. 155-159.
96. Reed S.D., Newton K.M., Thompson L.B., McCrummen B.A., Warolin A.K. The incidence of repeat uterine surgery following myomectomy //Journal of Women's Health, 2006, V. 15, №. 9, R. 1046-1052.
97. Аракелян А.С., Киселев С.И., Конышева О.В. Лапароскопическая гистерэктомия при миоме матки больших размеров //Проблемы репродукции, 2007, №. 6, С. 78-82.
98. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний //М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, С. 164-168.
99. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: ООО" Медицинское информационное агентство", 2002, 256 с.
100. Celik C., Acar A., Cicec N., Gezginc, K., Akyürek, C. Can myomectomy be performed during pregnancy? //Gynecologic and obstetric investigation, 2002, V. 53, №. 2, P. 79-83.
101. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids //Cochrane Database Syst Rev., 2006, V. 1.
102. Croxtall J.D. Ulipristal Acetate //Drugs, 2012, V. 72, №. 8, P. 1075-1085.
103. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baró F., Terrill P. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids //New England Journal of Medicine, 2012, V. 366, №.5, P. 421-432.
104. Biglia N., Carinelli S., Maiorana A., D'Alonzo M., Monte G.L., Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids //Drug design, development and therapy, 2014, V. 8, P. 285-292.
105. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Osterloh I. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate //Fertility and sterility, 2014, V. 101, №.6, P. 1565-1573.
106. Donnez J., Hudecek R., Donnez O., Matule D., Arhendt H.J., Zatik J., Bouchard P. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids //Fertility and sterility, 2015, V. 103, №. 2, P. 519-527.
107. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T., Terrill P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery //New England Journal of Medicine, 2012, V. 366, №. 5, P. 409-420.
108. Donnez J., Donnez O., Dolmans M. M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? //Fertility and sterility, 2014, V. 102, №. 3, P. 640-648.