

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**А.А. Алексенко, М.В. Медведев**

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

Реферат

Лейомиома матки - распространенное заболевание женской половой сферы, которое негативно влияет на здоровье женщины. Целью работы стал анализ репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки, а также у женщин после миомэктомии.

Материалы и методы исследований.

В исследовании принимала участие 61 пациентка с ЛМ и бесплодием не менее 24 месяцев - 1 группа. Пациентки 2 группы - женщины с ЛМ, которые планировали беременность (63 пациентки). Контрольную группу составили 36 здоровых женщин, которые также планировали беременность. Пациенткам был проведен анализ сократительной функции матки, и оценена возможность оплодотворения. Части пациенток была выполнена миомэктомия. Было проведено наблюдение за частотой наступления беременности и ее течением.

Результаты исследования и их обсуждение.

После проведения анализа сократительной функции матки пациентки первой группы, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный (n - 49), были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1а - женщины, которым была выполнена миомэктомия n - 26 (42,6%), и группа 1б - женщины, которые выбрали выжидательную тактику n - 23 (37,7%). Пациенты второй группы (n - 63) были разделены на две подгруппы: подгруппа 2а - 27 (42,9%) женщин, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный, и группа 2б - 36 (57,1%) женщин с ненарушенной перистальтикой матки. Несмотря на то, что женщины второй группы не страдали бесплодием, а только планировали беременность, с целью последующего сравнения с группой 1 была использована выжидательная тактика.

Было проведено наблюдение за частотой наступления беременности, ее течением и особенностями родоразрешения у исследуемых женщин.

Наибольшая частота беременностей была в КГ - 80,6% (p < 0,05). Наименьшая частота была ожидаемо в группе 2а и 1б, где была выбрана выжидательная тактика на фоне нарушения перистальтики матки (p < 0,05). В группе 1а после проведения миомэктомии процент женщин, которые забеременели (65,3%), приблизился к КГ и группе 2б без нарушения сократительной функции матки.

Выводы.

У женщин с ЛМ и нарушением перистальтики матки удалось снизить частоту бесплодия в 1,53 раза путем консервативной миомэктомии. При этом течение беременности и родов у женщин после органосохраняющего лечения ЛМ не сопровождалось существенным ухудшением по сравнению с КГ, а также с основными группами без лечения. И, наоборот, в группе с лейомиомой матки без нарушения перистальтики 75% женщин забеременели, избегая неоправданных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: лейомиома матки, миомэктомия, перистальтика матки, бесплодие.

RESTORATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA**O.O. Aleksenko, M.V. Medvediev**

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine

Abstract

Uterine leiomyoma (UL) is a common disease of the female reproductive system which adversely affects a woman's health. The purpose of the study was to analyze the reproductive function in women with uterine leiomyoma as well as in women after myomectomy.

Materials and methods.

The study involved 61 patients with UL and infertility for at least 24 months - 1 group. The patients of group 2 are women with UL who planned pregnancy (63 patients). The control group consisted of 36 healthy women who also planned pregnancy. Patients underwent analysis of the contractile function of the uterus and the possibility of fertilization was evaluated. Part of the patients underwent myomectomy. The frequency of pregnancy and its course was monitored.

Results of the research and their discussion.

After the analysis of the contractile function of the uterus the patients of the first group in whom the criterion of fertility was assessed as unfavorable (n-49) were divided into 2 subgroups. Subgroup 1a - women who underwent myomectomy n-26 (42,6%) and group 1b - women who have chosen the expectant tactic n-23 (37,7%).

The highest frequency of pregnancies was in the control group - 80,6% (p < 0,05). The lowest frequency was expected

in groups 2a and 1b, where expectant management was chosen ($p < 0,05$). In group 1a after the myomectomy the percentage of women who became pregnant (65.3%) approached the control group and group 2b without disrupting the contractile function of the uterus.

Conclusions.

In women with UL and impaired peristalsis of the uterus it was possible to reduce the incidence of infertility by 1,53 times by conservative myomectomy. Moreover, the course of pregnancy and childbirth in women after organ-preserving treatment of UL was not accompanied by a significant deterioration in comparison with the control group as well as with major groups without treatment. And conversely, in a group with uterine leiomyoma without disturbance of peristalsis, 75% of women became pregnant by avoiding unnecessary surgical interventions.

Key words: uterine leiomyoma, myomectomy, uterine peristalsis, infertility.

Сохранение репродуктивной функции у женщин является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Ухудшение общего индекса здоровья населения, рост соматической и гинекологической патологии значительно снижает шансы на реализацию репродуктивного потенциала современной женщины. Одним из самых распространенных доброкачественных заболеваний женской половой сферы, негативно влияющим на здоровье женщины, является лейомиома матки (ЛМ). Развитие данного заболевания имеет сложные механизмы системных нарушений в организме, приводящие к патологическим изменениям в эндо- и миометрии [2, 4, 5].

Лейомиома матки - доброкачественная опухоль гениталий, которую проявляют у 20-50% женщин репродуктивного возраста [1, 6]. В структуре гинекологической заболеваемости ЛМ занимает второе место после воспалительных процессов гениталий [1, 4, 5]. В 20-40% случаев лейомиома матки выявляется у женщин с бесплодием, а в 15-30% - является причиной невынашивания беременности [3, 9, 12]. Однако до настоящего времени именно вопрос о месте миомы матки в генезе бесплодия, а также неудачные попытки ЭКО является предметом дискуссий [2, 9, 11].

На современном этапе подходы в лечении ЛМ заключаются в проведении мероприятий, направленных на сохранение матки. Внедрение в практику таких методов хирургического лечения, как лапароскопия, гистерорезектоскопия, позволило расширить возможности проведения миомэктомии, уменьшить операционную травму и риск послеоперационных осложнений, повысить шансы пациентки на реализацию репродуктивной функции [1, 4, 11, 12]. Но наряду с рядом положительных преимуществ, миомэктомия сопровождается определенными осложнениями, в частности, риском разрыва матки в родах и во время беременности, появлением спаечного процесса [4, 6, 9].

Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у женщин с нарушенной перистальтикой матки на фоне миомы после консервативной миомэктомии может позволить повысить эффективность лечения, одновременно снизив частоту неоправданного хирургического лечения. Однако, практикующие гинекологи в настоящее время не имеют достаточных объективных критериев для прогнозирования восстановления фертильности у женщин с лейомиомой, что ставит врача перед необходимостью решения вопроса о целесообразности оперативного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы стал анализ восстановления репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки после консервативной миомэктомии, а также построение математической модели прогнозирования восстановления репродуктивной функции в результате оперативного лечения миомы у женщин с нарушенной перистальтикой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клиническом исследовании, которое проводилось на базе КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» с 2013 по 2018 годы принимала участие 61 пациентка с ЛМ, интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов, заранее верифицированным с помощью УЗИ, которые были бесплодными не менее 24 месяца (средняя продолжительность бесплодия в группе составила $29 \pm 2,2$ месяца) - 1 группа. Пациентки 2 группы - женщины с ЛМ, интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов, планировали беременность - 63 пациентки. А также 36 практически здоровых женщин, которые вошли в контрольную группу (КГ), без миомы матки, также планировали беременность. Все пациентки были обследованы, и у них не было выявлено таких факторов бесплодия, как ановуляция, недостаточность желтого тела, трубно-перитонеальный и мужской факторы. Следует отметить, что в КГ и во 2 группе женщин на момент включения в исследование случаев бесплодия не было, поскольку это был один из критериев включения в эти группы. У всех пациенток был регулярный менструальный цикл, базовые уровни ФСГ, ЛГ и пролактина в сыворотке крови на 3-5 день МЦ. Группы не отличались статистически значимо по этим параметрам, а также по таким параметрам, как средний возраст, индекс массы тела, наличие родов и аборт в анамнезе, которые потенциально могли бы повлиять на репродуктивную функцию ($p > 0,05$). Среднее количество лейомиоматозных узлов у пациенток основной группы составила $2,1 \pm 0,2$, средний размер $34,4 \pm 1,38$ мм.

Пациенткам был проведен компьютерный анализ сократительной функции матки, и оценена возможность оплодотворения согласно методике, описанной ранее [8].

Пациенткам первой группы, в которых были выявлены нарушения сократительной функции матки, была

предложена и выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим методом (ЛКМ) (после собеседования и подписания информированного согласия).

Через 6 и 9 месяцев после операции пациенткам было проведено повторное УЗ исследование по оценке перистальтики матки и определению критерия возможности оплодотворения по аналогичной методике [8].

Пациенткам 1-й группы, которым была проведена КМ, через 6 месяцев было предложено делать попытки забеременеть. По другим пациентками вели наблюдение и анализ репродуктивной функции. Средний срок наблюдения составил $4,2 \pm 0,2$ года.

В исследовании был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$. После проверки нормальности распределения использовались параметрические или непараметрические критерии (критерий Стьюдента, Хи-квадрат, точный критерий Фишера). Связь между двумя переменными оценивалась с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена. С целью решения задачи прогнозирования была построена компьютерная математическая модель, основанная на логистической множественной регрессии, с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения компьютерного анализа сократительной функции матки, было обнаружено, что более, чем у половины пациенток 1 группы с интрамуральной лейомиомой матки обнаружена аномальная перистальтика, а именно: критерий возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 12 (19,7%) случаях, а в 49 (80,3%) случаях как «неблагоприятный». Во 2 группе женщин показатели аномальной перистальтики матки обнаружены в 27 (42,9%), а критерий возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 36 случаях (57,1%). Распределение в КГ было следующим: критерий

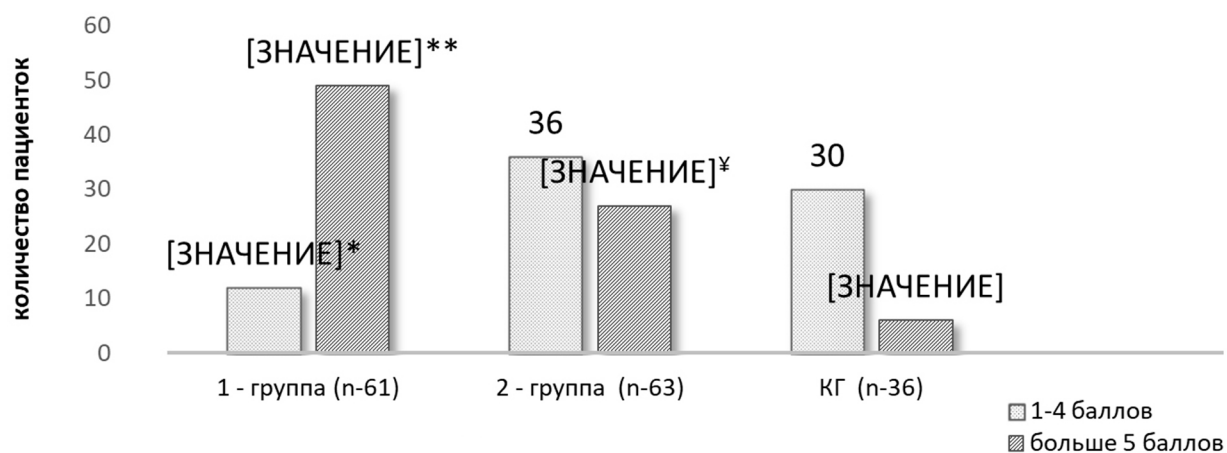
возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 30 случаях (83,3%), а в 6 случаях (16,7%) как «неблагоприятный». При этом, как для «благоприятного» так и «негативного» вариантов был получен уровень статистической значимости $p < 0,05$ (рисунок 1).

Пациентки первой группы у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный (n - 49) были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1а - женщины, которым было предложено, и получено их согласие на малоинвазивное хирургическое лечение по удалению миоматозных узлов, то есть лапароскопическая консервативная миомэктомия n - 26 (42,6%), и группа 1б - женщины, которые выбрали выжидательную тактику n - 23 (37,7%). Выбор тактики был принят женщинами самостоятельно на фоне разъяснений и полученных рекомендаций от врача, согласие на оперативное лечение было получено от всех пациенток подгруппы 1а. Пациенток 1 группы, у которых не было выявлено аномальной перистальтики, обозначили как подгруппу 1с (n - 12) (19,7%). Пациенты второй группы (n - 63) были разделены на две подгруппы: подгруппа 2а - 27 (42,9%) женщин, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный, и группа 2б - 36 (57,1%) женщин с ненарушенной перистальтикой матки. Несмотря на то, что женщины второй группы не страдали бесплодием, а только планировали беременность, с целью последующего сравнения с группой 1 была использована выжидательная тактика.

С целью оценки влияния инвазивного лечения ЛМ на беременность и роды было проведено наблюдение за частотой наступления беременности, ее ходом и особенностями родоразрешения у исследуемых женщин.

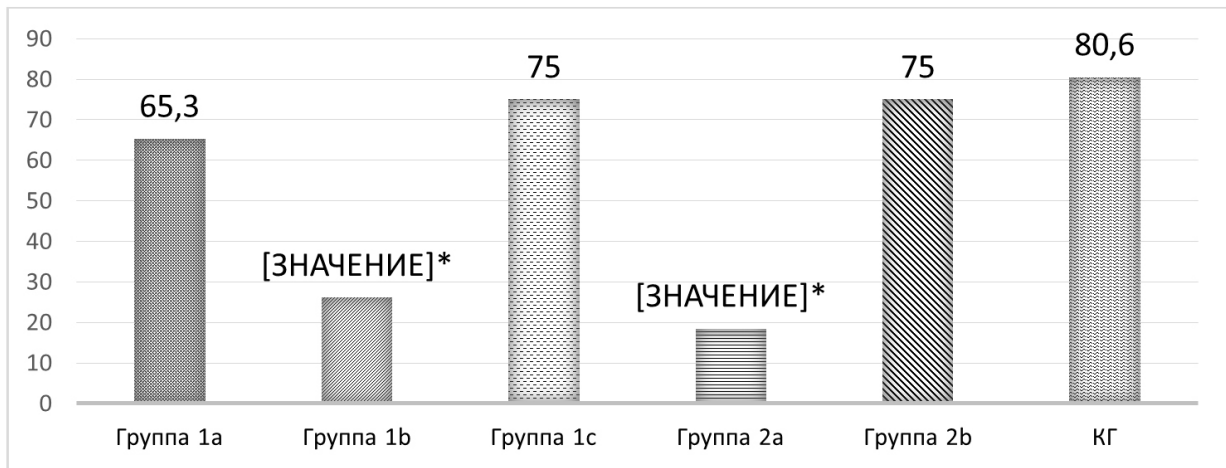
Средняя частота наступления беременностей во всех исследуемых группах составила 58,1%, что является хорошим показателем (рисунок 2).

Как и ожидалось, наибольшая частота беременностей была в КГ - 80,6%, что достоверно больше, чем у остальных групп ($p < 0,05$). Наименьшая частота была ожидаемо в группе 1б и 2а, где была выбрана выжи-



* - различие с группой 2 и КГ достоверное $p < 0,05$;
 ** - различие с группой 2 и КГ достоверное $p < 0,05$;
 ¥ - разница с КГ достоверная $p < 0,05$;

Рисунок 1. Распределение критерия возможности оплодотворения по группам



* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная $p < 0,05$

Рисунок 2. Частота наступления беременностей (%)

дательная тактика на фоне нарушения перистальтики матки, что было статистически значимо меньше, чем у остальных основных групп ($p < 0,05$). В группе 1a с нарушенной перистальтикой матки после проведения ЛКМ процент женщин, которые забеременели (65,3%), приблизился к КГ и группы 2b без нарушения сократительной функции матки. Все остальные группы женщин с ЛМ не отличались между собой ($p > 0,05$).

Все женщины забеременели естественным путем, без использования вспомогательных репродуктивных технологий в течение периода наблюдения.

Следует отметить, что контрольная и основные группы не отличались статистически значимо по таким осложнениям течения беременности как: рвота беременных, угрожающий самопроизвольный аборт, гипертонические расстройства во время беременности, анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, слабость родовой деятельности, дистресс плода ($p > 0,05$).

Несмотря на большую частоту и продолжительность госпитализации, частоту и выраженность симптомов угрожающего аборта - частота самопроизвольных абортов не отличалась в исследуемых группах как по сравнению между собой, так и по сравнению с КГ, что говорит о незначительном влиянии КМ на вынашивание беременности на ранних сроках (таблица 1).

81 беременность завершилась родами, что составило 50,6% от общего количества женщин и 89,0% от всех женщин, которые забеременели (табл. 1). КГ характеризовалась наибольшим количеством родов. Среди основных групп статистически значимо наибольшая частота родов наблюдалась в группах 1a, 1c и 2b ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Частота преждевременных родов у женщин из основных групп по сравнению со здоровыми женщинами статистически не отличалась ($p > 0,05$), и также не превышала частоту преждевременных родов в популяции.

Средний вес детей у женщин проспективных групп с ЛМ, родившихся в сроке 37-42 недели беременности, составил $3123,3 \pm 35,4$ г. В контрольной группе - $3287,2 \pm 41,6$ г, что не имело статистически значимого различия. Среди женщин с преждевременными родами в большей части случаев снижение массы тела новорожденных соответствовало сроку беременности, во время которого произошли роды.

Случаев интранатальной и ранней неонатальной смертности зафиксировано не было.

Течение послеродового периода у женщин КГ осложнилось субинволюцией матки в 1 случае (3,4%). Случаев послеродовых кровотечений и других осложнений зарегистрировано не было.

В основных группах было 6 случаев субинволюции матки (10,5%), что было статистически значимо больше,

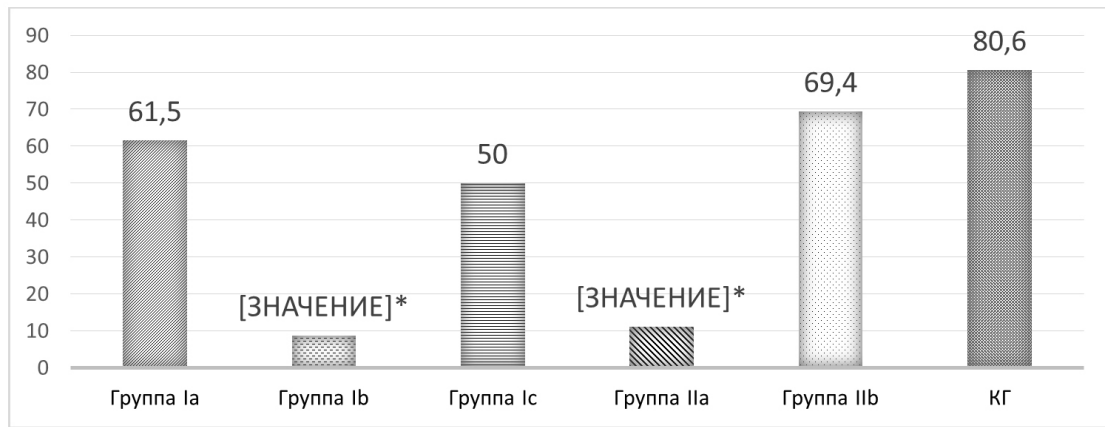
Таблица 1. Репродуктивная функция за период наблюдения, абс. ч. (%)

	1a (n=26)	1b (n=23)	1c (n=12)	1la (n=27)	1lb (n=36)	КГ (n=36)	Всего (n=160)
Беременностей	17 (65,3)	3* (13,0)	7 (58,3)	4* (14,8)	27 (75,0)	29 (80,6)	91 (56,9)
Самопроизвольный аборт (всего)×	1 (5,9)	1* (33,3)	1 (14,3)	1* (25,0)	2 (7,4)	-	7 (7,5)
Самопроизвольный аборт (до 12 нед.)×	1 (5,9)	1* (33,3)	1 (14,3)	1* (25,0)	2 (7,4)	-	6 (6,5)
Самопроизвольный аборт (после 12 нед.)	-	-	-	-	-	-	-
Роды (всего)	16 (61,5)	2* (8,7)	6 (50,0)	3* (11,1)	25 (69,4)	29 (80,6)	81 (50,6)
Роды преждевременные†	1 (6,25)	1* (50,0)	-	-	2 (8,0)	1 (3,4)	5 (6,2)
Кесарево сечение†	4 (25,0)	1* (50,0)	2 (33,3)	2* (66,7)	6 (24,0)	5 (17,2)	20 (24,7)

* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная при $p < 0,05$

× - процент от количества беременностей.

† - процент от количества родов.



* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная $p < 0,05$.

Рисунок 3. Частота родов по группам (%)

чем в группе здоровых женщин ($p < 0,05$). Анализ случаев субинволюции матки показал, что в 5 случаях субинволюция диагностировалась в группах с лейомиомой и нарушенной перистальтикой матки, это 1b и 2a группы. Кроме того, у женщин основных групп было 2 случая раннего послеродового кровотечения (3,5%), а также 3 случая (5,3%) позднего послеродового кровотечения, причиной которых были остатки плацентарной ткани.

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Множественная бинарная логистическая регрессия как метод моделирования была выбрана потому, что она является оптимальной для прогнозирования бинарных переменных (в нашем случае - применение или не применение консервативной миомэктомии) и дает возможность оценить шансы восстановления репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки [7, 10].

В качестве зависимой переменной было выбрано восстановление репродуктивной функции, то есть наступление беременности, в конце наблюдения (1 - беременность, 0 - бесплодие). В качестве регрессоров были

выбраны следующие наиболее информативные, по нашему мнению параметры: контрактильность матки, возраст женщины, продолжительность бесплодия в анамнезе, расположение узлов, средний размер узлов (см), количество узлов. Пороговым значением p при построении математической модели было выбрано 0,05.

На рисунке 3 и 4 представлены характеристики математической модели.

Как представлено на рисунке 4, уровень статистической значимости P для построенной модели составил $< 0,0001$, что говорит о достоверности и дееспособности математической модели.

При интерпретации результатов математической модели (рисунк 5) видно, что параметры «контрактильность», «расположение узлов по боковой и задней стенкам» были более информативными, чем все остальные (наименьшее отношение шансов). Эти результаты вполне согласуются с клинико-физиологическим обоснованием данной научной гипотезы, ведь повышение и изменение направления сокращений матки на фоне миомы (с учетом локализации узлов) действительно ассоциировано со снижением репродуктивной функции [12].

```

Model is: logistic regression (logit)
Number of parameters to be estimated: 7
Loss function is: maximum likelihood
Dependent variable: Вагітність про
Codes: 101,00=так and 102,00=ні (recoded to 0 and 1, resp.)
Independent variables: Контрактильн Вік Тривалість б
Розташування Середній роз Кількість ву
Missing data are casewise deleted

Number of valid cases: 124
  
```

Рисунок 3. Первичные характеристики множественной логистической регрессии

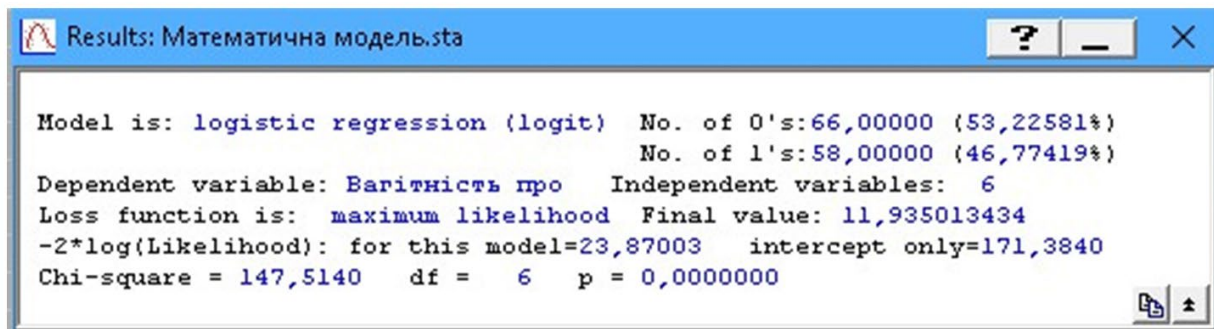


Рисунок 4. Описание проверки достоверности статистической модели

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 66 1's: 58 (Математична модель.sta)							
Dep. var: Баритність протягом 1 року Loss: Max likelihood							
Final loss: 11,935013434 Chi?(6)=147,51 p=0,0000							
	Const.B0	Контрактильні сть	Вік	Тривалість безпліддя	Розташування вузлів по боковій і задній стінкам	Середній розмір вузлів	Кількість вузлів
N=124							
Estimate	-9,57675	11,11	0,11452	0,077445	6,0983	0,110063	-10,6285
Odds ratio (unit ch)	0,00007	66645,43	1,12133	1,080523	445,0826	1,116349	0,0000
Odds ratio (range)			31,04581	1,591489	445,0826	1,935528	0,0000

Рисунок 5. Интерпретация результатов моделирования

ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин с ЛМ и нарушением перистальтики матки удалось снизить частоту бесплодия в 1,53 раза путем консервативной миомэктомии. При этом течение беременности и родов у женщин после органосохраняющего лечения ЛМ не сопровождалось существенным ухудшением по сравнению с КГ, а также основными группами без лечения. И наоборот, в группе женщин с лейомиомой матки без нарушения перистальтики 75% женщин забеременели, избегая неоправданных оперативных вмешательств.

Теоретические расчеты показали, что построенная математическая модель позволила с вероятностью 96,7% прогнозировать беременность, с вероятностью 98,3% прогнозировать низкую вероятность беременности, а значит - целесообразность миомэктомии. Общая теоретическая точность прогнозирования с помощью построенной модели составила 97,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Н. В. Современные взгляды репродуктолога на этиопатогенез и лечение миомы матки/В. Авраменко, Д.Е. Барковский, А.В. Кабаченко, Д.В. Лецин//Запорож. мед. журн. - 2017. - Т. 19, №3. - С. 381-386.
2. Вдовиченко Ю.П. Лейомиома матки этиопатогенез, профилактика, диагностика и лечение/Ю.П. Вдовиченко А.В. Голяновський, В.И. Листьев // Здоровье женщины. - 2012. - №3 (69). - С. 52-61.
3. Веропотвелян, П. Миома матки - современные взгляды на этиопатогенез и методы лечения/П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, П.С. Горук, Н. М. Кучер//Педиатрия,

акушерство и гинекология. - 2010. - №2. - С. 83-91.

4. Иванюта, С.А. Дискуссионные вопросы эндохирургии у женщин репродуктивного возраста/С.А. Иванюта, Л.И. Иванюта//Здоровье женщины. - 2010. - №6. - С. 55-57.
5. Каминский В.В. Современные принципы органосохраняющего лечения женщин с лейомиомой матки. Методические рекомендации утверждены МОЗ Украины/В. Каминский, В. А. Потапов, М. В. Медведев. - Днепропетровск, 2012. -32 с.
6. Корнацкий А.Г. Новые взгляды на лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста/А.Г. Корнацкий, А.А. Ревенько, И.С. Колесниченко и др. // Репродуктивная эндокринология. - 2017. - №4 (36). - С. 82-85.
7. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М.Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2011. -480 с.
8. Пат. 98911 Украина, МКИ в/15. Способ оценки влияния интрамуральной миомы матки на возможность оплодотворения/А.А. Алексенко, Л.Е. Медведева, М.В. Медведев// Заявка.-u201412985; заявл. 14.12.2014; опубл. 12.05.2015, бюл. №9. патент на полезную модель №98911.12.05.2015, бюл. №9.
9. Савельева, Т.М. Эндоскопическая миомэктомия: за и против /Т.М. Савельева, М.А. Курцев, В.Г. Браусенко и др.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - №6 (1). - С. 57-60.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
11. Татарчук Т.Ф. Лейомиома матки. Современные принципы лечения/Т.Ф. Татарчук//Зростай, малюк! - 2009. - №22-23. - С. 1-24.
12. Buek J. Management options for uterine fibroid tumors// Amer. Fam. Physician. - 2007. - V.75, №10. - P. 1452-1453.