

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тюрина Алла Алексеевна

**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОРАЗРЕШЕНИЕ И
ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Д.м.н., проф. Ящук А. Г.

Уфа – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Течение беременности у женщин с миомой матки	10
1.1.2. Клинические данные о роли прогестерона в развитии миомы матки	13
1.1.3. Регуляция рецепторов прогестерона в тканях миомы матки	14
1.2. Влияние беременности на миоматозные узлы	15
1.2.1. Влияние на размер	15
1.2.2. Эффект паритета на миоматозные узлы	16
1.2.3. Влияние интергенетического интервала на миому	17
1.3. Влияние миоматозных узлов на течение беременности	17
1.3.1. Осложнения беременности	18
1.4. Миома матки и родоразрешение	21
1.4.1. Миома матки и сократительная активность миометрия	21
1.4.2. Миома матки и риск кесарева сечения	22
1.4.3. Миома матки и послеродовое кровотечение	22
1.4.4. Миомэктомия во время беременности	24
1.4.5. Кесарево сечение и одномоментная миомэктомия	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1. Материалы исследования	26
2.2. Методы исследования	28
2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования	28
2.2.2. Ультразвуковое исследование	29
2.2.3. Гистологические методы	29
2.2.4. Метод анкетирования	31
2.3. Статистическая обработка и программное обеспечение	32
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК	34

3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток	34
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	42
4.1. Особенности ведения беременности и родоразрешение женщин с миомой матки	42
4.1.1. Оценка изменения объема миоматозных узлов в течение гестации у больных с миомой матки	42
4.1.2. Одномоментная консервативная миомэктомия во время кесарева сечения. Характеристика удаленных миоматозных узлов.	44
4.1.3. Оценка интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией	50
4.1.4. Оценка течения послеоперационного периода у женщин с миомой матки после кесарева сечения с одномоментной миомэктомией	54
4.1.5. Оценка пролиферативной активности и экспрессии половых стероидных гормонов в тканях миомы матки	56
4.1.6. Оценка отдаленных результатов кесарева сечения с одномоментной миомэктомией	62
4.1.7. Обсуждение полученных результатов	64
4.2. Особенности течения послеродового периода и грудного вскармливания у женщин с миомой матки	67
4.2.1. Особенности грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения	70
4.2.2. Обсуждение полученных результатов	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

p	- Уровень статистической значимости
OR (Odds Ratio)	- Относительный риск
95% ДИ	- Доверительный интервал
ROC	- Параметрическая кривая
AUC	- Площадь под дугой
PR	- Рецепторы прогестерона
ER	- Рецепторы эстрогена
aГнРГ	- Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
COMT	- Катехол - О - метилтрансфераза
MPT	- Магнитно-резонансная томография
УЗИ	- Ультразвуковое исследование
ИМТ	- Индекс массы тела
к/с	- Кесарево сечение

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей, преимущественно встречающихся у женщин репродуктивного возраста.

Чаще всего миома является множественной, а узлы могут иметь любую локализацию, различный размер и тип. Время начала формирования миоматозных узлов неизвестно, но клинические данные показывают, что в раннем репродуктивном возрасте миома встречается реже. Рост миоматозных узлов зависит от стероидных гормонов яичников - их обнаружение возможно только после менархе, а в менопаузе узлы чаще всего регрессируют [13, 37].

Распространенность данной патологии увеличивается после 35 лет, а наиболее значимым фактором риска ее развития является возраст женщины.

Количество женщин, имеющих диагноз миомы матки, ежегодно возрастает в связи с тем, что в большинстве случаев заболевания фертильность не страдает, а также год от года улучшаются возможности диагностики [63].

В настоящее время отмечается тенденция к отсроченному деторождению, планированию беременности после 30-35 лет, а распространенность миомы матки в данной возрастной категории женщин весьма высока. Наличие миоматозных узлов во время беременности может препятствовать формированию и развитию новых, связанных с данным физиологическим состоянием функций миометрия и матки в целом. Учитывая отягощенный репродуктивный анамнез, часто наблюдаемый у этих женщин (длительное бесплодие, невынашивание, поздний репродуктивный возраст), возникшая беременность может оказаться для них единственным шансом стать матерью. Однако течение гестации, родов и послеродового периода на фоне миомы матки сопровождается более высоким риском ее прерывания на любом сроке, кровотечения, нарушения сократительной активности миометрия, потери плода и самой матки в ургентной ситуации [4, 17, 25].

Возможно значительное улучшение репродуктивного прогноза в случае выполнения миомэктомии на этапе прегравидарной подготовки, однако часто диагноз миома матки устанавливается лишь в момент выполнения ультразвукового исследования с целью подтверждения беременности, так как у большинства таких пациенток фертильность сохранена [6, 12, 54, 55].

Противоречивы данные литературы о целесообразности проведения одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения. В некоторых случаях при абдоминальном родоразрешении без проведения миомэктомии больших узлов, локализованных в нижнем сегменте матки, оказывается невозможным извлечение плода. Однако недостаточно освещены данные о безопасности проведения данной процедуры во время кесарева сечения, а также недостаточно информации о влиянии препаратов прогестерона, используемых в терапии угрозы прерывания беременности, на состояние миоматозных узлов, что требует дальнейшего исследования [29, 31, 102].

На основании вышеизложенного были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель работы: Совершенствование тактики ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода у женщин с миомой матки для улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение объема миоматозных узлов в течение беременности у женщин с миомой матки.
2. Оценить влияние препаратов прогестерона, применяемых в терапии угрозы прерывания беременности, на размеры миоматозных узлов.
3. Изучить влияние одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения на объем интраоперационной кровопотери, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации.

4. Исследовать пролиферативную активность гладкомышечных клеток, среднюю клеточность и концентрацию рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки.

5. Изучить особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией.

Научная новизна исследования

Впервые выявлена пролиферативная активность, средняя клеточность и концентрация рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки. Оценено влияние препаратов прогестерона, применяемых в терапии угрозы прерывания беременности, на состояние миоматозных узлов. Изучены особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией.

Научно-практическая значимость

Выявлены клинко-патогенетические особенности миомы матки во время беременности, пролиферативная активность, средняя клеточность и концентрации рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов на момент родоразрешения, исследование влияния одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения на объем интраоперационной кровопотери, длительность операции, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации, изучены особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки, а также проведена оценка отдаленных результатов оперативного лечения миомы матки во время кесарева сечения, что позволило разработать комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества медицинской помощи женщинам с миомой матки во время беременности, родоразрешения и в послеродовом периоде.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается достаточным количеством материалов

исследования (260 беременных), репрезентативными выборками групп сравнения, адекватными и современными методами исследования и статистической обработкой данных. Участие пациентов в исследовании проводилось с их информированного письменного согласия. Результаты исследования доложены на конференциях: «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии (Якты-куль, 2013); 78-я Российская научная конференция студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2013); 81-я Всероссийская итоговая молодежная научная конференция с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016); Аспирантские чтения-2016, научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016).

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Положения, выносимые на защиту.

1. Миоматозные узлы могут увеличиваться в размерах в течение беременности. Наиболее интенсивный рост отмечается в первом триместре беременности.
2. Прием препаратов прогестерона показан для терапии угрозы прерывания беременности у женщин с миомой матки и не влияет на объем миоматозных узлов.
3. Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения является относительно безопасным вмешательством и значимо не влияет на объем кровопотери, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации. Факторами, увеличивающими риск кровопотери во время кесарева сечения с одномоментной миомэктомией, являются большой объем миоматозных узлов и множественная миома матки.
4. . Экспрессия рецепторов стероидных гормонов яичников, пролиферативная активность гладкомышечных клеток и средняя

клеточность в ткани миомы матки на поздних сроках гестации ниже, чем вне беременности.

5. Женщины с миомой матки реже кормят детей грудью, и длительность периода грудного вскармливания у данной группы женщин короче, чем в основной популяции.

Личное участие автора в получении результатов. Автор лично участвовал в планировании диссертационного исследования и его выполнении: проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по теме исследования (100%), составлении и реализации протокола исследования (90%), анализе и статистической обработке материалов (100%). Клиническое и лабораторное исследование пациентов, включенных в диссертационное исследование, производились автором лично (70%). Написание статей и тезисов докладов, диссертации и автореферата в полном объеме выполнены автором.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 161 источник.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Течение беременности у женщин с миомой матки

Миома матки представляет собой доброкачественную, хорошо отграниченную капсулированную опухоль, источником которой являются гладкомышечные клетки шейки или тела матки. Известно, что данное заболевание наблюдается у каждой 4–5-й женщины, или примерно у 25% женщин старше 35 лет. Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль женских половых органов. Частота ее обнаружения среди современной женской популяции находится в пределах довольно значительных колебаний – от 20 до 77%. Истинная частота опухоли превышает регистрируемую, так как больные не всегда своевременно обращаются за медицинской помощью [39, 46, 62]. К наиболее характерным клиническим проявлениям миомы относятся маточные кровотечения, фигурирующие среди показаний к оперативному лечению более чем у 70% прооперированных женщин. Болевой синдром выражен у каждой третьей больной миомой матки. Быстрый рост опухоли наблюдается в репродуктивном возрасте (у 48–60% больных) и перименопаузальном (у 43,6%), что нередко служит одной из причин бесплодия [50, 62, 63].

Последние исследования показали, что пожизненный риск миомы у женщин в возрасте старше 45 лет составляет более 60%, при этом заболеваемость выше у чернокожих, чем у белых. Причины миомы остаются неясными, и их биология мало изучена. Ни один ген из кандидатов не был обнаружен в большинстве миом. Тем не менее, появление редких синдромов миомы матки, например, лейомиоматоз кожи и матки, было сопряжено с геном, который кодирует митохондриальный фермент фумаратгидратазу. Цитогенетические аномалии, в частности, делеции хромосомы 7, которые находятся в 50% исследованных образцов, кажутся вторичными, а расследование роли генов супрессоров опухолей дали противоречивые результаты. Ключевым регулятором роста миомы являются стероиды

яичников, как эстрогены, так и прогестагены, факторы роста и ангиогенеза, процесс апоптоза. Черная раса, наследственность, отсутствие беременностей, ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет и гипертония связаны с повышенным риском развития миомы, и есть новые доказательства того, что семейная предрасположенность к миоме матки четко связана с клиническими и молекулярными семейными особенностями [49, 52, 67, 69, 107, 141, 161].

При проведении поперечных секционных срезов матки с интервалом 2 мм исследователи обнаруживали миому в 74% препаратов, полученных после гистерэктомии у женщин пременопаузального возраста [111].

Обычно миома матки не сопровождается осложнениями, однако таковые могут возникать при определенных условиях. К осложнениям относятся тромбоэмболия, перекрут субсерозного узла на ножке, острая задержка мочи, почечная недостаточность, острая боль, вызванная дегенерацией узла в течение беременности, острое вагинальное или интраабдоминальное кровотечение, тромбоз брыжеечных вен или гангрена кишечника [22, 43]. Дифференциальная диагностика проводится с такими состояниями как перекрут маточной трубы, прервавшаяся эктопическая беременность, кровоизлияние в кисту желтого тела или фолликулярную кисту, а также онкологическими заболеваниями. Лечение осложнений при сочетании миомы и беременности должно быть по возможности консервативным, с применением радикальных мер в послеродовом периоде [16, 95].

Бесплодие часто сочетается с миомой матки. Частота первичного бесплодия наблюдается у 18-24%, вторичного - у 25% больных. К наиболее неблагоприятной локализации миомы, обуславливающей бесплодие или невынашивание беременности, относится интерстициальное расположение крупных узлов (более 8-10 см) с центрипетальным ростом [20, 57]. В этих случаях для восстановления нарушенной репродуктивной функции на этапе подготовки к планируемой беременности приходится прибегать к оперативному лечению - консервативной миомэктомии [15, 19, 58, 59]. В то

же время, при данной локализации узла миомы возможно самопроизвольное наступление беременности. Учитывая наблюдаемый у этих женщинотягощенный репродуктивный анамнез (длительное бесплодие, невынашивание, поздний репродуктивный возраст), возникшая беременность всегда является желанной [30, 33, 44, 119].

Роль миомы матки при бесплодии остается неясной. Некоторые исследования позволяют предположить, что наличие субмукозных миоматозных узлов, деформирующих полость матки, снижает частоту наступления беременности, а консервативная миомэктомия повышает вероятность наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки. Повышение шансов забеременеть у женщин после миомэктомии позволяет утверждать, что миома матки влияет на фертильность [5, 6]. Интересно, что шансы наступления беременности оказались примерно равными после гистероскопической, лапароскопической и абдоминальной миомэктомии [19, 60, 92].

Бесплодием страдают 55,3% женщин с миомой матки, причем на долю первичного бесплодия приходится 23,3%, вторичного 32%. При этом наличие опухоли часто сопутствуют дополнительные факторы.

Нарушение имплантации возникает при опухолях, деформирующих полость матки, а частота наступления беременности практически одинакова у женщин после консервативной миомэктомии и у больных с не деформирующей полость матки опухолью: 20,8 и 16,9% [36, 40, 41, 48].

Миома матки может быть ассоциирована с привычным невынашиванием беременности, либо досрочными родами, особенно субмукозные узлы, которые могут нарушать процесс имплантации, либо соперничать с плодом за пространство. Было обнаружено улучшение акушерской ситуации у женщин с привычным невынашиванием, либо досрочными родоразрешениями в анамнезе после консервативной миомэктомии. Консервативная миомэктомия улучшает акушерский прогноз последующих беременностей [18, 35, 131, 148].

1.1.2. Клинические данные о роли прогестерона в развитии миомы матки.

Несмотря на мнение, что триггерными факторами, запускающими туморогенез миомы, являются соматические мутации, доказано, что развитие и рост миоматозных узлов во многом зависит от стероидных гормонов яичников. Заболеваемость миомой матки среди женщин репродуктивного возраста и регрессия узлов после менопаузы являются аргументами в поддержку зависимости миомы от яичниковых гормонов. При приеме аГнРГ происходит уменьшение размера миоматозных узлов, доказывая участие гормонов яичников в росте миомы. Главным митогенным фактором в матке традиционно считали эстрогены, однако в ходе клинических, биохимических, гистологических и фармакологических исследований появляется все больше доказательств ключевой роли прогестерона и его рецепторов PR в росте и развитии миомы матки [7, 123]. Например, выявлена более высокая митотическая активность в ткани миоматозных узлов в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной фазой [124]. Было показано, что в течение беременности объем миоматозных узлов возрастает преимущественно в первые 10 недель гестации. Однако исследователи, проследившие изменение объема узлов после первого триместра, не выявили значительной разницы в объеме между вторым и третьим триместрами [120, 128]. Лечение женщин препаратами прогестерона приводило к увеличению клеточности и митотической активности в миоматозных узлах [13]. Лечение женщин в постменопаузе эстрогенами в сочетании с прогестинами привело к пролиферативной активности в миоматозных узлах, аналогичной той, что была выявлена у женщин в пременопаузе, тогда как терапия чистыми эстрогенами лишь незначительно увеличивала пролиферативную активность [21, 159]. Несколько исследований показали, что хотя аГнРГ могут уменьшать размер миоматозных узлов, предшествующий прием прогестинов

предотвращает уменьшение объема [94, 100], что значительно подтверждает промитотический эффект прогестерона на миому матки.

1.1.3. Регуляция рецепторов прогестерона в ткани миомы матки

Физиологические эффекты прогестерона осуществляются путем взаимодействия гормона с прогестероновым рецептором (PR), членом суперсемейства лиганд-активируемых факторов транскрипции ядерных гормонов [21, 151]. Существует две изоформы PR, а именно PR-A и PR-B. Некоторые исследователи утверждают, что уровни PR в миоме не изменяются в течение менструального цикла, а также что в ткани миомы повышена экспрессия обеих изоформ рецептора по сравнению с нормальным миометрием [13, 122]. Как и в других клетках, в ответ на повышение уровня эстрадиола возрастает экспрессия обеих изоформ рецептора [101, 105, 124]. Согласно данным исследователей, повышение экспрессии ER приводит к снижению уровня экспрессии PR в клетках миомы матки [123]. В одном из последних исследований Ishikawa и соавт. [104] сделано предположение, что эстрадиол поддерживает уровни PR, а прогестерон через свои рецепторы влияет на рост миоматозных узлов. Регуляция экспрессии PR в миоматозных узлах не была подробно изучена. Некоторые исследователи рассматривали роль эстрогенов в регуляции PR в миоме [61]. Ароматаза – это фермент, участвующий в конверсии тестостерона в эстрадиол. Этот фермент в миоматозных узлах экспрессируется активнее, и ткань миомы матки способна производить свой собственный эстрадиол [94]. В ответ на повышение активности ароматазы, приводящей к увеличению уровня эстрадиола, уровни PR должны также расти, однако подобная корреляция не была выявлена в этих исследованиях. Концентрация мРНК рецепторов прогестерона оказалась значимо больше у японских женщин в сравнении с афроамериканками и женщинами кавказского происхождения. Для выяснения корреляции между активностью ароматазы и функцией PR

необходимы дальнейшие исследования. Важно, что ингибиторы ароматазы могут уменьшать размер миоматозных узлов и интенсивность симптомов и могут изучаться в качестве препаратов для лечения миомы матки, так как не понижают сывороточный уровень эстрадиола и не вызывают менопаузоподобные побочные эффекты как аГнРГ [45, 112]. Катехол – О – метилтрансфераза (COMT) метаболизирует эстрогены в неактивную форму. Аллели COMT были ассоциированы с различным сывороточным уровнем эстрогенов у женщин [104], наводя исследователей на вопрос о возможной роли COMT в ткани миомы матки [45].

1.2. Влияние беременности на миоматозные узлы

1.2.1. Влияние на размер

Учитывая гормональную зависимость миомы матки, ожидается, что беременность усилит рост миоматозных узлов. Однако, ультразвуковые исследования показали, что большинство миоматозных узлов увеличиваются в размере в течение беременности незначительно [71, 141]. В некоторых исследованиях [79] показан рост миоматозных узлов во время беременности в зависимости от триместра: в течение первого триместра узлы любого размера либо оставались без изменений, либо увеличивались, возможно, как результат увеличения уровня эстрогенов. В течение второго триместра узлы размером 2-6 см оставались без изменений или вырастали, но большие узлы от 6 см и более в диаметре, уменьшались в размерах. Вне зависимости от изначального размера, в течение третьего триместра миоматозные узлы либо оставались неизменными, либо уменьшались. В другом исследовании у 69% беременных не было отмечено увеличения роста миоматозных узлов в течение беременности. У 31% беременных, у которых отмечен рост миоматозных узлов, наибольшее увеличение размеров зафиксировано в первые 10 недель гестации [126] со средним увеличением $12 \pm 6\%$ и

максимальным ростом 25% от исходного размера [110]. Уменьшение миоматозных узлов до исходных размеров, зафиксированных до беременности, произошло в течение 4 недель после родов. Не выявлено взаимосвязи между исходным размером миоматозных узлов и их ростом во время беременности [108]. Современное проспективное исследование показало уменьшение объема миоматозных узлов: 36% миоматозных узлов в послеродовом периоде не обнаружены, а 79% остальных узлов уменьшились в размере.

В настоящий момент нет исследований, выявляющих влияние определенных факторов на рост миоматозных узлов во время беременности. Так как в период гестации миоматозные узлы размягчаются в связи с интерстициальным отеком, они могут уплощаться или становиться неотчетливыми при обследовании [143].

1.2.2.Эффект паритета на миоматозные узлы

В большинстве эпидемиологических и когортных исследований паритет был ассоциирован с меньшим риском развития миомы матки (ниже на 20-30% с поправкой на возраст, индекс массы тела, курение, алкоголь и другие факторы, например бесплодие) [82, 116, 117]. Риск миомы оказался ниже среди женщин, доносивших беременность, чем у тех, чьи беременности были прерваны [27, 82, 116]. Протективный эффект беременности ранних сроков в отношении миомы матки не выявлен [116]. Скорее всего, протективный эффект может быть связан с теми процессами, которые имеют место в поздние сроки беременности, во время родов или в послеродовом периоде, но примерный механизм неизвестен [71, 99, 108]. Существуют гипотезы, что интенсивное ремоделирование миометрия после родов, апоптоз и дедифференцировка могут также индуцировать инволюцию миоматозных узлов [82]. Иная теория связана с тем, что сосуды, кровоснабжающие миоматозные узлы, регрессируют в послеродовом

периоде, снижая тем самым питание узлов [74]. Возможная роль грудного вскармливания, как сопутствующего регрессу узлов фактора, в связи с его гипоестрогенным эффектом, не была детально исследована клинически, но исследования на животных исключили этот механизм [103, 109]. Также была выдвинута теория «эффекта критического размера» [71], согласно которой беременность до 25 лет может завершиться до формирования миоматозных узлов, тогда как зачатие после 30-35 лет может происходить на фоне уже сформировавшихся и достигших значительных размеров миоматозных узлов, которые могут быть слишком велики для регресса во время процесса ремоделирования. Ожидаемый наибольший протективный эффект паритета касается беременностей в среднем репродуктивном возрасте (25-29 лет) [71].

1.2.3. Эффект интергенетического интервала на миому

Протективный эффект второй и последующих беременностей зависит от интервалов между предыдущей и данной беременностями. Короткий интергенетический интервал в данном случае менее эффективен. Слишком большой интервал между беременностями также мало протективен, потому что миоматозные узлы, развивавшиеся после предыдущей беременности длительное время, могут достичь критического размера, не поддающегося ремоделированию [71]. К сожалению, интергенетический интервал, наиболее протективный в отношении миомы матки, не был конкретно определен.

1.3. Влияние миоматозных узлов на течение беременности

Наиболее важными факторами, определяющими заболеваемость во время беременности, являются количество миоматозных узлов, их размер, локализация и взаимоотношения с плацентой (ретроплацентарное расположение). При наличии субмукозных миоматозных узлов частота

наступления беременности значимо ниже (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,3-0,8), в основном это связано с дефектами имплантации [4, 106]. На данный момент нет данных, подтверждающих влияние субсерозных или интрамуральных узлов на исход беременности [87]. Большие субмукозные или множественные миоматозные узлы могут деформировать полость матки, приводя к аномальному прикреплению плаценты или патологическому положению плода, преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременным родам и увеличению риска кесарева сечения (49% родоразрешений с миомой матки против 21% родоразрешений без миомы) [10, 135]. Цервикальные миомы или узлы, локализованные в нижнем сегменте матки, могут препятствовать естественному родоразрешению или создавать технические трудности при кесаревом сечении. Ретроплацентарная локализация миоматозных узлов может приводить к потере беременности, отслойке плаценты, послеродовому кровотечению [135].

1.3.1. Осложнения беременности

Обычно миома матки во время беременности не сопровождается какими-либо симптомами. Иногда при расположении миоматозного узла по передней стенке матки отмечаются симптомы раздражения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание, никтурия. Иногда раздражение шейки мочевого пузыря может приводить к задержке мочи. Частичная обструкция, сопровождающаяся задержкой мочи, может приводить к развитию инфекций мочевыводящих путей [28, 64].

Боль является наиболее частым симптомом миомы матки во время беременности, 5-15% беременных госпитализируются по этой причине. Причем иногда боли столь сильны, что требуют таких вмешательств, как эпидуральная анестезия [71, 120] или даже миомэктомия [115].

Риск боли возрастает с размером узлов и является высоким при наличии узлов более 5 см в диаметре [84]. Интересно, что один и тот же миоматозный узел у женщины может быть причиной сильных болей при

одной беременности и быть бессимптомным при следующей [142]. Сдавление миоматозного узла может вызывать тупые ноющие боли. Перекрут ножки миоматозного узла чаще случается в первом триместре беременности и после родов, при наличии достаточного пространства в полости таза и брюшной полости. Резкие движения тела могут способствовать развитию данного осложнения.

Красная дегенерация - это наиболее специфическое осложнение миомы матки во время беременности, происходящее примерно в 5% случаев, [84, 135] чаще всего в первом и в начале второго триместра, в период наиболее активного роста узлов. Были предложены два патофизиологических механизма развития этого осложнения: с развитием беременности уменьшается кровоснабжение миоматозного узла, что приводит к его ишемии, центральному некрозу и высвобождению простагландинов; либо возможно изменение положения миоматозного узла по отношению к питающим его сосудам, с последующим перекрутом и обструкцией, приводящей к ишемии миоматозного узла и некрозу [10]. Клинически данное состояние характеризуется возникновением фокальной боли в животе, острым началом, повышением температуры тела, тошнотой и рвотой, чувствительностью в области узла и лейкоцитозом. Необходима дифференциальная диагностика с аппендицитом, отслойкой плаценты, обострением мочекаменной болезни и пиелонефритом. Ультразвуковое исследование помогает установить верный диагноз. Наиболее явные УЗИ-признаки красной дегенерации включают анэхогенное кистозное образование или грубые гетерогенные эхогенные участки. Существует корреляция между наличием данных УЗИ-признаков и выраженностью болевых ощущений при красной дегенерации [111].

Потеря беременности: субмукозные миомы ассоциированы с более высокой частотой выкидышей, возможно в связи с деформацией полости матки, нарушением функции эндометрия, нарушениями плацентации [11, 38, 42].

У женщин с множественными узлами частота выкидышей больше, чем при наличии единичного узла. Не было обнаружено связи выкидышей с размером или локализацией миоматозных узлов, а также нет убедительных доказательств связи наличием интрамуральных или субсерозных узлов и частотой выкидышей [42, 74].

Угроза выкидыша: в некоторых исследованиях сообщается о более высокой частоте (в 1,7-2 раза) угрозы прерывания беременности по сравнению с контрольными группами [84, 130, 142, 153]. Локализация миоматозных узлов по отношению к плаценте в данном случае вероятно является основным фактором риска, так как данное состояние в 8 раз чаще встречается среди беременных с ретроплацентарным расположением узла по сравнению с другими локализациями (72% против 9% соответственно) [76, 150].

Преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды: более высокий, но статистически незначимый риск данных патологий описан в литературе [90]. Это связано с размером (≥ 3 -6 см) и ретроплацентарной локализацией миомы. Преждевременные роды фиксировались чаще всего в сроки на 2-3 недели ранее ожидаемых дат родов, что в клинической практике мало значимо для состояния новорожденного [153]. Однако, данная связь преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек выявлена не во всех исследованиях [149].

Отслойка плаценты: В некоторых исследованиях описана более высокая частота отслойки плаценты у беременных с миомой матки, с субмукозными и ретроплацентарными узлами, а также узлами объемом более 200 мл (примерно 7-8 см в диаметре) [121]. Нарушения перфузии плаценты и прилегающего миометрия при ретроплацентарном расположении узлов, приводящие к ишемии, децидуальному некрозу являлись возможным механизмом развития отслойки плаценты. Однако, в других исследованиях не выявлено риска отслойки плаценты [91, 93]. В литературе нет данных об

увеличении частоты приращения плаценты в сочетании с субмукозной миомой матки.

Патологии плода и новорожденного: патологические предлежания плода, в особенности ягодичное, и косое положение чаще встречаются в случае деформации полости матки, множественной миоме матки, а также при локализации узлов в нижнем маточном сегменте [113].

1.4. Миома матки и родоразрешение

1.4.1. Миома и сократительная активность миометрия

Ритмические сокращения, свойственные миометрию (называемые также маточной перистальтикой). были зафиксированы как у беременных, так и у небеременных женщин в репродуктивном возрасте, пре- и постменопаузе при помощи трансвагинального ультразвукового исследования [154]. У небеременных женщин в результате клинических экспериментов с использованием внутриматочного катетера с микро-преобразователем до и после миомэктомии выявлено, что миоматозные узлы могут нарушать спонтанные маточные сокращения, а также чувствительность к окситоцину и вазопрессину. Это воздействие на 70% снижается после миомэктомии [68]. Кинематическая оценка маточных сокращений с помощью МРТ у небеременных женщин выявила частичные нарушения маточной перистальтики в случае субмукозных узлов, но не при наличии интрамуральных и субсерозных миом. Данный факт предполагает роль патологической перистальтики в патогенезе потери беременности при субмукозной миоме матки [130]. Однако, данные литературы в отношении длительности родов противоречивы. Некоторые авторы отмечают более длительные и дискоординированные роды на фоне миомы матки, однако другие исследователи не выявили данного факта [84, 86, 141]. Согласно клиническим данным, не выявлено нарушения ответа миометрия беременных

с миомой матки к воздействию окситоцина или простагландинов, однако в некоторых исследованиях выявлена более высокая частота патологий последового периода, сопровождающихся задержкой отделения последа и кровопотерей более 1000 мл (ОШ 4,0, 95% ДИ 2.2-6.7), особенно у женщин с множественной миомой или большим размером узлов [157].

1.4.2. Миома матки и риск кесарева сечения

Хотя многие женщины с миомой матки рожают естественным путем, в современных литературных источниках встречаются данные о более высокой частоте абдоминального родоразрешения у женщин с миомой матки по сравнению с контрольными группами [89, 140, 147]. При использовании мультифакторной логистической регрессии с учетом поправки на возраст, вес, этническую принадлежность, паритет, гестационный возраст, использование эпидуральной анестезии, индукции родов риск увеличивается в 3,7 раза (48,8% против 13,3% соответственно) [104, 105]. Размер, но не количество миоматозных узлов ассоциирован с высокой частотой кесарева сечения, но критический размер варьирует в разных исследованиях от 5 до 10 см [140, 157].

1.4.3. Миома матки и послеродовое кровотечение

Несколько исследований сообщает о повышенном риске атонических послеродовых кровотечений в случае естественных родов, особенно если диаметр узлов превышает 3 см, либо узел расположен ретроплацентарно [78, 127]. Однако, в иных исследованиях риск послеродовых кровотечений не выявлен [89]. Совокупность накопленных данных свидетельствует, что риск послеродового кровотечения при миоме матки значимо выше в сравнении с контрольными группами (2,5% против 1,4% соответственно) [106]. Риск выше при родоразрешении путем кесарева сечения. Нарушения отделения последа чаще встречаются при наличии миомы матки по сравнению с

контрольными группами, вне зависимости от локализации миоматозных узлов (1,4% против 0,6% соответственно) [106].

При удалении опухоли размерами 14-15 недель при различной локализации узлов, объем кровопотери может составлять до 1000 мл, что составляет 1,5% от массы тела. В таких случаях кровотечение рассматривают как массивное, сопровождающееся нарушением системы гемостаза. Одним из решающих факторов положительного исхода оперативного лечения больных с миомой матки является прогнозирование и необходимость восполнения интраоперационной кровопотери. Аллогенная гемотрансфузия в целях восполнения кровопотери не может рассматриваться как абсолютно безопасное вмешательство. Серьезные осложнения после массивных переливаний консервированных компонентов донорской крови возникают в 5,4% случаев.

В мировой хирургической практике метод аутогемотрансфузий существует в 3 вариантах:

1. предоперационное резервирование цельной крови и ее компонентов
2. управляемая гемодилюция
3. интраоперационная реинфузия крови

Многие авторы считают, что трансфузия аутокрови способствует стабилизации сердечно-сосудистой и дыхательной систем, быстрому восстановлению морфологического состава крови.

В литературе имеется достаточно сообщений о нарушении гемокоагуляции у больных миомой матки. Было отмечено нарушение реологических свойств крови: повышение агрегации тромбоцитов, увеличение количества фибриногена. Также отмечалось ускорение хронометрической структурной гемокоагуляции.

Причины гиперкоагуляции: сдавление вен таза и нарушение оттока из нижних конечностей в связи с увеличением размеров матки, нарушение системы гемостаза в связи с реакциями антиген-антитело, местными

воспалительными реакциями. Третий фактор-повреждение сосудистой стенки во время оперативного вмешательства.

Таким образом, у больных миомой матки при оперативных вмешательствах наиболее безопасным методом восполнения кровопотери может служить инфузия аутокрови [32].

1.4.4. Миомэктомия во время беременности

Относительно недавно в исследованиях, посвященных изучению глубокозалегающих миоматозных узлов во время беременности, авторами отдавалось предпочтение прерыванию беременности во время проведения консервативной миомэктомии, либо прерыванию беременности через естественные родовые пути с последующей миомэктомией. Это было обусловлено высоким риском послеоперационных осложнений. Однако сейчас признается возможность пролонгирования беременности с помощью либо консервативного ведения угрозы прерывания беременности, либо проведения консервативной миомэктомии во время беременности с успехом 89%. Некоторые исследователи полагают, что нельзя игнорировать угрозу прерывания беременности, так как данное состояние оказывает влияние на дальнейшее развитие и здоровье ребенка и рекомендуют проводить миомэктомию во время беременности [111, 125, 144].

У женщин с миомой матки гестация часто протекает с осложнениями, поэтому необходим дифференцированный подход к ведению беременности, а также выбор индивидуальной акушерской тактики в каждом конкретном случае. В особенности это касается решения вопроса о необходимости, возможности и условиях миомэктомии во время беременности. Показания к удалению миоматозного узла могут возникнуть тогда, когда пролонгирование беременности связано с высоким риском для матери и плода. Как правило, у таких женщин беременность сопровождается угрозой выкидыша, но часто при начавшемся внебольничном аборте выскабливание

полости матки оказывается невозможным или технически затруднено. Гинекологами приходится выполнять радикальные операции, что может оказаться большой трагедией для женщин, не имеющих детей. При этом у многих пациенток, имеющих узлы небольшого размера без признаков нарушения питания, беременность протекает благоприятно и чаще всего завершается нормальными самопроизвольными родами.[24, 101, 111].

1.4.5. Кесарево сечение и одномоментная миомэктомия

В сравнении с женщинами без миомы матки и женщинами с миомой, не превышающей 5 см в диаметре, женщины с миомой более 5 см в диаметре родоразрешаются в более ранние сроки, а также они находятся в группе риска по возникновению осложнений, включая избыточную потерю крови и необходимость гемотрансфузии [102, 131, 134, 136].

Женщины с множественной миомой матки подвергаются кесаревому сечению в 8,5 раз чаще, чем женщины с единичными миоматозными узлами. Рецидивирование миомы матки после миомэктомии высокое в нашей окружающей среде и достигает 20%. Риск выше у женщин с миомой в семейном анамнезе, женщин, имевших множественную миому матки и тех, у кого миома проявлялась множественными симптомами [130, 131, 136].

В некоторых случаях миомэктомия при кесаревом сечении может быть единственным способом достижения полости матки. В других случаях, данная операция может быть безопасной у хорошо обследованных пациенток. В литературе встречается множество исследований случай-контроль, в которых сообщается, что за исключением увеличения времени операции в среднем на 15 минут, нет никаких значимых отличий в исходах кесаревых сечений с одномоментной миомэктомией и без таковой (послеоперационные осложнения, изменения до- и послеоперационных показателей гемоглобина, частота гемотрансфузий, длительность госпитализации, другие осложнения пуэрперия). Эти факты свидетельствуют

о том, что одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения это достаточно безопасная модификация операции [73, 99, 100, 136]. Если миоматозный узел расположен в области операционного разреза, то разрез над узлом должен быть поперечным, чтобы совпадать с ним и чтобы обе операции были выполнены минимально травматично для матки. В литературе описаны различные меры, принимаемые для минимизации кровотечения и профилактики послеоперационных осложнений [70, 75, 155, 156].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе гинекологического отделения №2 (зав. отд. Тенбекова В. С. и родильного отделений МБУЗ ГКБ № 8 (зав. отд. Рябошапкина О. В.) г. Уфы, гинекологического отделения №1 МБУЗ ГКБ № 18 (зав. отд. Лузина Л. В.) г. Уфы.

Ультразвуковые исследования проводились на базе МБУЗ ГКБ № 18, клиники БГМУ.

Гистологические и иммуногистохимические исследования препаратов проводились патологоанатомическим отделением ГБУЗ РКОД под руководством к.м.н. Ш. М. Хуснутдинова.

Лабораторные исследования осуществлялись в клинко-диагностической лаборатории МБУЗ ГКБ № 8 г. Уфы.

2.1 Материалы исследования

Под нашим наблюдением находились 260 беременных женщин с миомой матки в возрасте от 22 до 47 лет, которым была произведена одномоментная миомэктомия во время родоразрешения путем операции кесарева сечения. Критериями включения в исследование были:

- одноплодная беременность,

- хотя бы один миоматозный узел диаметром более 1 см,
- наличие в обменной карте данных УЗИ-скрининга за 1, 2 и 3 триместры беременности с описанием миоматозных узлов,
- родоразрешение путем кесарева сечения, позволяющее оценить размер миоматозных узлов интраоперационно.

Ближайшие и отдаленные результаты прослежены с 2010 по 2016 гг.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Беременные были разделены на клинические группы. В первую клиническую группу были включены 107 пациенток, которым была произведена миомэктомия во время кесарева сечения за период с 2010 по 2016 годы, принимавшие препараты прогестерона в течение беременности. Во вторую клиническую группу были включены 153 пациентки, которым была произведена миомэктомия во время кесарева сечения с 2010 по 2016 год, не принимавшие препараты прогестерона. В контрольную группу 1 были включены 30 пациенток с миомой матки репродуктивного возраста, которым была произведена консервативная миомэктомия, либо гистерэктомия по различным показаниям. В контрольную группу 2 были включены 90 женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, не имеющих гинекологических заболеваний. В контрольную группу 3 были включены 96 женщин, родоразрешившихся через естественные родовые пути.

Отбор пациенток проводился амбулаторно, всем беременным было проведено стандартное клиническое обследование. При сроке гестации до 12 недель и отсутствии показаний к экстренной госпитализации амбулаторно проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности. При наличии больших, гигантских узлов, расположенных атипично и кровяных выделениях из половых путей, свидетельствующих о начавшемся прерывании беременности, осуществлялась экстренная

госпитализация пациенток в гинекологическое отделение независимо от срока гестации.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования.

Клинические и лабораторные методы исследования включали стандартное гинекологическое обследование, а также обследование с помощью лабораторных биохимических, микробиологических, функциональных и морфологических методов, а также ультразвуковой метод исследования.



Рисунок 1 - Основные этапы и содержание исследования.

Дополнительно использовался также метод анкетирования для получения информации о грудном вскармливании.

2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Ультразвуковое исследование производилось в скрининговые сроки, а также по мере необходимости с использованием датчиков в режиме двухмерной визуализации трансабдоминального сканирования частотой 2-6 МГц и трансвагинального сканирования частотой 4-9 МГц. Необходимость использования обоих методов исследования определялась несколькими факторами. При размере матки более 13 недель беременности зона возможной трансвагинальной визуализации ограничивалась, в связи с чем трансабдоминальный осмотр являлся предпочтительным.

Во время ультразвукового исследования оценивались локализация плаценты (по передней или задней стенке матки), характеристики миоматозных узлов, такие как локализация (субсерозные, интрамуральные, субмукозные), топография (по передней стенке, в дне матки, по задней стенке). Для женщин с множественной миомой матки, каждый узел был оценен отдельно. Средний размер миоматозного узла оценивался по формуле: $\text{Объем} = \pi/6 * (\text{длина в см}) * (\text{ширина в см}) * (\text{переднезадний размер в см})$. Оценивались изменения в объеме миоматозных узлов в течение беременности. Изменения в объеме узла подсчитывались как разница между текущим и предыдущим измерением, выраженная в кубических сантиметрах.

2.2.3 Гистологические методы исследования

Для гистологических методов использовали миоматозные узлы удаленные при миомэктомии во время кесарева сечения у беременных с миомой матки и узлы, удаленные во время консервативной миомэктомии

либо гистерэктомии у небеременных женщин репродуктивного возраста в первую фазу менструального цикла.

Исследуемый материал (фрагменты удаленных узлов) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, заливали в парафин.

Проводился иммуногистохимический анализ биопсированных тканей миоматозных узлов с целью выявления концентрации и распределения рецепторов стероидных гормонов, индекса пролиферативной активности исследуемых тканей.

Методика: Биопсированный материал был помещен в 10% нейтральный забуференный формалин немедленно после взятия. Кусочки тканей размером не более 2 см² и не более 4 мм толщиной фиксированы в 10% нейтральном забуференном формалине. Не позднее чем через 2 суток после фиксации, материал проводился в изопропиловом спирте в вакуумном процессоре Sakura и был заключен в парафиновые блоки. Приготовлены срезы толщиной 4 мкм, которые монтировались на позитивно заряженные стёкла (Super Frost Plus, Thermo Fisher Scientific). Окраска гематоксилином и эозином производилась по стандартной методике. Иммунное окрашивание производилось в иммуностейнере Benchmark Ultra (Ventana, Roche) с использованием антител к рецепторам эстрогена (Confirm Estrogen Receptor, клон SP1, Ventana), рецепторам прогестерона (Confirm Progesterone Receptor, клон 1E2, Ventana), кроличьих моноклональных антител к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) и системы детекции ultra VIEW Universal DAB Detection Kit (Ventana, Roche) в соответствии с инструкциями производителя.

Оценка пролиферативной активности

Пролиферативный статус гладкомышечных клеток миомы оценивался путем измерения процента ядер, позитивно окрашенных антителами к белку Ki-67 - так называемый индекс пролиферации в иммуностейнере VENTANA

Bench Mark XT. Моноклональные антитела к белку Ki-67 (CONFIRM anti-Ki-67 Ventana) связываются с ядерным антигеном, который экспрессируется на всех стадиях клеточного цикла, кроме G⁰.

Результат окрашивания получали путем оценки распределения окрашенных ядер в мышечных клетках в 10 случайных полях зрения, конечный результат выражен в %. Ткани были просмотрены двумя специалистами.

Определение рецепторов стероидных гормонов

Рецепторы эстрадиола и прогестерона идентифицированы с помощью моноклональных антител (Confirm Estrogen Receptor, клон SP1, Ventana; Confirm Progesterone Receptor, клон 1E2, Ventana). Для каждого случая подготовлен негативный контроль, который обработан и инкубирован мышиными антителами IgG вместо антител к рецепторам половых стероидных гормонов. Количественная оценка распределения рецепторов произведена с помощью микроскопа NIKON. Все образцы просмотрены с использованием объектива с увеличением 60x10 (количество просмотренных полей зрения 20, каждое из которых соответствует площади 10мкм²). Для каждого случая произведен подсчет позитивно- и негативно-окрашенных ядер и пересчет среднего показателя на 1000 клеток.

2.2.4 Метод анкетирования

Была составлена анкета из 13 вопросов, позволяющая уточнить у пациенток факт наличия или отсутствия в анамнезе грудного вскармливания, его длительности и причин его прекращения, длительности периода физиологической лактационной аменореи, а также отношения исследуемых пациенток к данному процессу и степени их информированности в вопросах грудного вскармливания.

2.2.5 Статистическая обработка результатов

Анализ и статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием стандартных компьютерных программ. Все полученные данные анализировались на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel – 2010, Statistica 6.0.

Все данные исследованных пациенток были внесены в единую базу данных и зашифрованы. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0.

Были проанализированы количественные и качественные параметры. Все количественные параметры (результаты измерений) были проверены на соответствие нормальному распределению (с помощью критерия Шапиро-Уилка), для каждого из них были рассчитаны следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана (Me), ошибка среднего (m). Качественные показатели (заключения, диагнозы и др.) были закодированы условными символами, их подсчёт представлен в абсолютных и относительных величинах (%).

В рамках параметрической статистики данные записывались как $M \pm m$ (где M – среднее по выборке, m – стандартное отклонение), Me (медиана). В рамках непараметрической статистики данные записывались как M – среднее в выборке.

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t -критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы статистики (U -критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп и не предполагают нормального распределения параметров.

Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R) с последующим установлением его значимости по критерию t . При этом считали умеренной зависимостью коэффициент корреляции от 0,3 до 0,7; сильной – более 0,7.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК

3.1 Клиническая характеристика пациенток

В современных условиях возрастает социальная роль женщин в обществе, среди женщин репродуктивного возраста отмечается стремление к реализации в карьере и тенденция к отсроченному деторождению. В связи с этим отмечается увеличение среднего возраста беременных женщин и рост удельного веса беременных с миомой матки в структуре акушерских стационаров.

Нами были обследованы и выбраны для участия в исследовании 260 беременных женщин с миомой матки, имеющих показания для оперативного родоразрешения, в числе которых:

- наличие больших узлов, размеры и локализация которых являлись противопоказанием для родоразрешения через естественные родовые пути;
- наличие множественных узлов у женщин старше 35 лет (первобеременные, повторнородящие с отягощенным акушерским анамнезом);
- сочетание миомы матки и плацентарной недостаточности (гипоксия и гипотрофия плода);
- наличие миомы у женщин с длительным нарушением репродуктивной функции (индуцированная беременность, длительное бесплодие), миомы матки у женщин, перенесших ранее операции на матке (кесарево сечение, миомэктомию, ушивание перфоративных отверстий);
- миома матки и пороки развития внутренних половых органов;
- типичные акушерские показания для оперативного родоразрешения.

Средний возраст пациенток в данном исследовании составил 33,2 г. Минимальный возраст пациенток составлял 22 года, максимальный возраст

47 лет. Одна беременная с миомой оказалась в возрасте 22 года, 63 женщины были в возрасте 25-30 лет, 100 женщин - от 31 до 35 лет, 61 беременная – от 36 до 40 лет, возраст 35 женщин был старше 41 года. Распределение беременных по группам отражено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение исследуемых беременных по возрасту

Группы	Возраст пациенток									
	19-24		25-30		31-35		36-40		41 и старше	
	Абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Группа 1 (n=107)	-	-	27	25,2	33	31	26	24,3	21	19,6
Группа 2 (n=153)	1	0,7	36	23,5	67	43,8	35	22,9	14	9,2
Всего (n=260)	1	0,4	63	24,2	100	38,5	61	23,5	35	13,5

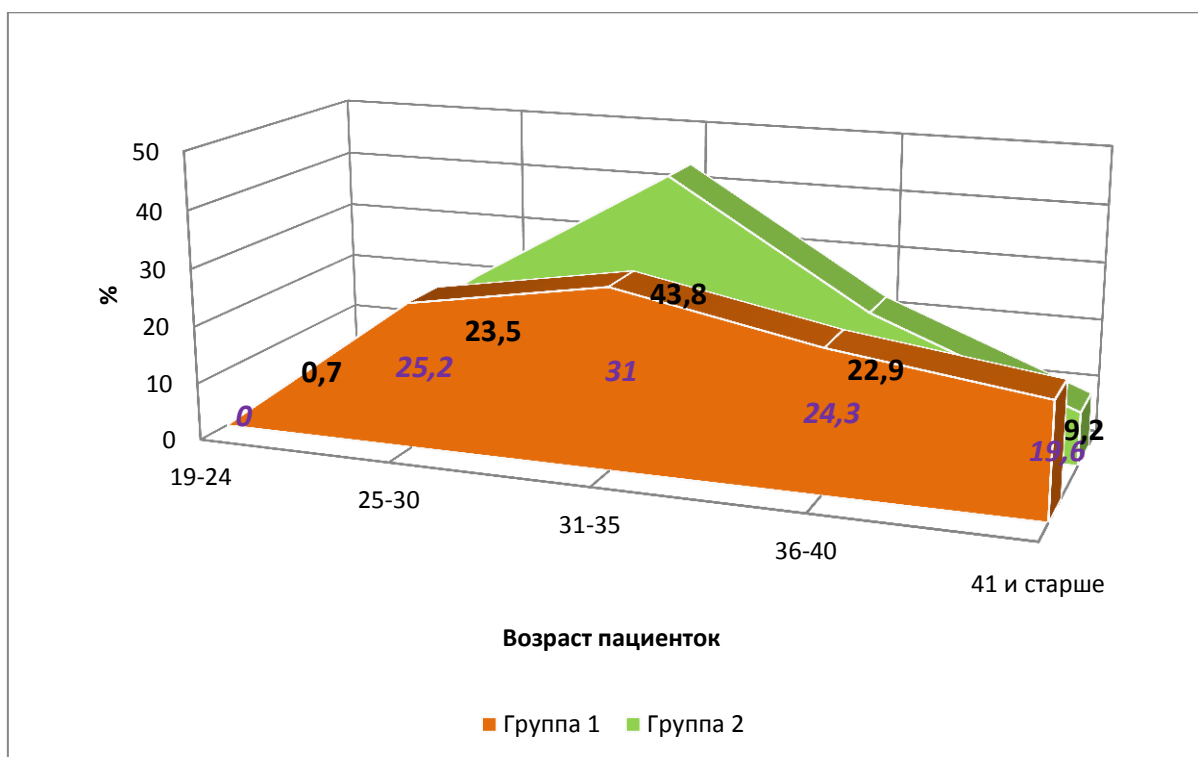


Рисунок 2 - Распределение исследуемых беременных по возрасту

Нами были исследованы антропометрические показатели беременных женщин с миомой матки. Индекс массы тела (ИМТ) всех обследованных пациенток оказался более 18 кг/м².

Таблица 2 - Показатели ИМТ в исследуемых группах

Группы	Показатель ИМТ, кг/м ²							
	18,5-25		25,5-30		30,5-35		более 35	
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%
Группа 1 (n=107)	8	7,5	64	60	28	26	1	0,7
Группа 2 (n=153)	11	7,2	91	59,5	41	26,8	2	0,8

Средний показатель ИМТ составил 27,8±5,7 кг/м² для первой группы и 28,4±5,4 кг/м² для второй группы исследуемых. В первой группе 8 беременных имели ИМТ от 18,5 до 25кг/м², 64 женщины – от 25,5 до 30 кг/м², 28 беременных – от 30,5 до 35 кг/м² и 1 беременная имела ИМТ более 35 кг/м². Во второй группе ИМТ от 18,5 до 25кг/м² имели 11 беременных, от 25,5 до 30 кг/м² - 91 женщина, от 30,5 до 35 – 41 беременная, ИМТ более 35 имели 2 обследованных женщины (таблица 2).

Нами был проведен анализ анамнеза, менструальной и генеративной функции, паритета беременных женщин в исследуемых группах с целью уточнения тактики ведения беременности и родоразрешения, а также расчета перинатального риска.

У 183 женщин (70%) выявлена экстрагенитальная патология, причем у некоторых пациенток встречалось сочетание нескольких заболеваний различных систем органов. Наиболее часто встречалась эндокринная патология (ожирение I – III степени у 27,7 %, патология щитовидной железы у 2%, сахарный диабет – 0,8%), анемия 1-2 степени у 22,3% женщин, миопия различной степени тяжести у 16,2%.

Таблица 3 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных с миомой матки

	Абс	%
Экстрагенитальные заболевания	183	70
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Гипертоническая болезнь	10	3,9
Варикозная болезнь сосудов	8	3,1
ВПС	1	0,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта		
Хронический гастрит	2	0,8
Хронический холецистит	4	1,5
Желчнокаменная болезнь	2	0,8
Хронический панкреатит	2	0,8
Неспецифический язвенный колит	1	0,7
Болезнь Жильбера	1	0,7
Заболевания дыхательной системы		
Бронхиальная астма	4	1,5
Хронический бронхит	3	1,2
Бронхоэктатическая болезнь	1	0,7
Патология мочевыделительной системы		
Хронический пиелонефрит	6	2,3
Мочекаменная болезнь	1	0,7
Нефроптоз	1	0,7
Нефрэктомия в анамнезе	1	0,7
Заболевания эндокринной системы		
Аутоиммунный тиреоидит	1	0,7
Гипотиреоз	3	1,2
Сахарный диабет	2	0,8
Ожирение	72	27,7

I-Ист.	69	26,5
III-Ист.	3	1,2
Заболевания ЛОР-органов		
Хронический гайморит	3	1,2
Хронический тонзиллит	5	2
Хронический отит	2	0,8
Тугоухость	1	0,7
Офтальмологическая патология		
Миопия	42	16,2
Врожденный хореоретинит с атрофией зрительного нерва	1	0,7
Спаечная болезнь брюшины	10	3,9
Остеохондроз	5	1,9
Анемия 1-2 ст	58	22,3
Вирусный гепатит В и С	6	2,3
Неврологические нарушения	3	1,2
Лues в анамнезе	8	3,1
Онкологические заболевания в анамнезе	2	0,8

Анализ гинекологического и акушерского анамнеза показал, что сопутствующие гинекологические заболевания имелись у 33,5% обследованных женщин. Структура гинекологической патологии среди обследованных представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Сопутствующие гинекологические заболевания в анамнезе

Гинекологические заболевания в анамнезе	Абс	%
Воспалительные заболевания органов малого таза	34	13,1
Патология шейки матки	15	5,8
Кисты яичников	5	1,9
Гиперплазия эндометрия	18	6,9

Полип эндометрия	7	2,7
Полип цервикального канала	6	2,3
Двуругая матка	2	0,8

По данным анамнеза отмечено, что у 13,1% обследованных женщин имелись воспалительные заболевания органов малого таза, у 6,9% - гиперплазия эндометрия, у 5,8% - кисты яичников, у 2,7% - полипы эндометрия, у 2,3% - полипы цервикального канала, у 1,9% - кисты яичников, 0,8% имели двуругую матку.

Из 260 обследованных беременных женщин 41 (15,8%) перенесла оперативное вмешательство по поводу гинекологической патологии: 33 (12,7%) пациентки перенесли гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием, 5 (1,9%) женщин – лапаротомию, 3 (1,2%) женщины – лапароскопию.

Средний возраст наступления менархе у обследованных женщин составил 13 лет, причем у 3 (1,2%) женщин возраст менархе составил 10 лет, у 4 (1,7%) женщин менархе наступило поздно, в возрасте 16 лет. Данные отражены в таблице 5.

Возраст начала половой жизни у обследованных женщин варьировал от 14 до 25 лет, составив в среднем 18,7 лет.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что 116 (44,6%) женщин были первобеременными, 144 (55,4%) женщин - повторнобеременными. Из них 120(46,2%) женщин имели одного ребенка, 24 (9,2%) женщины-двоих детей. Среди обследованных женщин 84(32,3%) имели в анамнезе 1-3 медицинских аборта, у 18 (6,9%) женщин в анамнезе выявлены самопроизвольные выкидыши на сроке беременности до 12 недель.

Таблица 5 - Возраст наступления менархе у беременных с миомой матки

Возраст менархе	10	11	12	13	14	15	16	Всего
Абс	3	7	56	124	48	18	4	260
%	1,2	2,7	21,5	47,7	18,5	6,9	1,5	100

Обращает на себя внимание факт, что 192 (73,8%) обследованных женщин не знали о наличии у них миоматозных узлов и лишь 68 (26,2%) пациенток знали о своем заболевании до наступления данной беременности. В ходе исследования выявлено, что уровень гемоглобина до родоразрешения соответствовал норме у 202 (77,7%) женщин, 58 (22,3%) беременных страдали анемией легкой и средней степени тяжести. Лабораторные показатели гемоглобина отражены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели гемоглобина в течение беременности у обследованных женщин с миомой матки

Уровень Нб, г/л	80-90		91-110		111 и более	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Группа 1 (n=107)	5	4,7	21	19,6	81	75,7
Группа 2 (n=153)	6	3,9	25	17,0	122	77,7
Всего (n=260)	11	4,2	47	18,1	202	77,7

Среди обследованных беременных с миомой матки 43(16,5%) женщины имели множественные миоматозные узлы, остальные 217 (83,5%) женщин – по 1-2 миоматозных узла (таблица 7) . Размеры узлов варьировали от 1 см до 19 см в диаметре.

Таблица 7 - Количество миоматозных узлов у женщин исследуемых групп

Группы	Количество миоматозных узлов			
	Единичные		Множественные	
	Абс	%	Абс	%
Группа 1 (n=107)	89	83,2	18	16,8
Группа 2 (n=153)	128	83,7	25	16,3
Всего (n=260)	217	83,5	43	16,5

Проведенный клинический анализ показал, что в настоящее время отмечается тенденция к отложенному деторождению и увеличению среднего возраста первородящих, а также омоложение контингента женщин, страдающих миомой матки. Отмечена высокая частота экстрагенитальной патологии среди пациенток, страдающих миомой матки, в особенности ожирения и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также высокая частота гинекологической патологии, в основном воспалительных заболеваний и гиперпластических процессов. Вышеперечисленные заболевания могут являться факторами, способствующими развитию миомы матки. Большинство обследованных женщин не наблюдались регулярно у акушера-гинеколога до наступления данной беременности, о чем говорит факт выявления миомы матки у большинства обследованных лишь в течение беременности, соответственно прегравидарная подготовка среди данного контингента женщин не проводилась.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Особенности ведения беременности и родоразрешение женщин с миомой матки

Возраст пациенток составил от 22 до 47 лет. Из них 116 (44,6%) женщин были первобеременными, 144 (55,4%) женщин - повторнобеременными и имели 1-2 детей. Беременность оказалась желанной для всех обследованных женщин. В течение беременности 107 женщин из 1 группы находились на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности от 1 до 3 раз и принимали препараты прогестерона в качестве терапии угрозы прерывания. 153 женщины из 2 группы не имели угрозы прерывания беременности в течение гестации и не принимали гормональные препараты.

4.1.1 Оценка изменения объема миоматозных узлов в течение гестации у больных с миомой матки

В 1 группе состояли 107 женщин с миомой матки, принимавшие препараты прогестерона для терапии угрозы прерывания беременности. Из них 48 (44,8%) женщин были первобеременными, 59 (55,2%) имели в анамнезе самопроизвольные роды или кесарево сечение. О наличии миоматозных узлов знали до беременности лишь 32 (29,9%) женщин, у остальных 75 (70,1%) женщин факт наличия миомы матки выявлен лишь в течение настоящей беременности во время УЗИ. У 13 (12,2%) женщин на УЗИ выявлены множественные миоматозные узлы диаметром от 1 до 19 см, у 94 (87,8%) женщин во время УЗИ выявлено 1-2 миоматозных узла.

Во 2 группе из 153 женщин 68 (44,4%) были беременны впервые, а 85 (55,6%) имели 1-2 детей, рожденных с помощью самопроизвольных родов или путем кесарева сечения. В данной группе 36(23,5%) женщин знали о

наличии у них миомы матки, у 117 (76,5%) миома матки выявлена во время данной беременности. У 32 (20,1%) женщин выявлены множественные миоматозные узлы, у 121 (79,9%) женщин количество миоматозных узлов не превышало 2. Диаметр выявленных миоматозных узлов в данной группе варьировал от 1 до 18 см.

Всего у 260 обследованных женщин было оценено 506 миоматозных узлов, из них в группе 1 оценено 205 узлов, в группе 2 - 301 узел. Некроз миоматозных узлов не был зафиксирован ни в одном из случаев.

Первое скрининговое ультразвуковое исследование было проведено беременным с миомой матки в срок $11,6 \pm 0,5$ недель, второе – в срок $20,4 \pm 0,4$ недель, третье исследование проведено на сроке $31,6 \pm 0,3$ недель гестации.

В группе 1 средний диаметр миоматозных узлов оказался $3,43 \pm 1,4$ см во время первого скрининга, $3,8 \pm 1,8$ см во время второго скрининга и $4,1 \pm 2,2$ см на третьем скрининге. В группе 2 средний диаметр узлов составил $3,2 \pm 1,6$ см; $3,7 \pm 1,9$ см и $3,9 \pm 2,1$ см соответственно (таблица 8).

Таблица 8 - Диаметр миоматозных узлов на УЗИ скрининге

	Диаметр узлов на I скрининговом УЗИ, $M \pm m$	Диаметр узлов на II скрининговом УЗИ, $M \pm m$	Диаметр узлов на III скрининговом УЗИ, $M \pm m$
Группа 1 (N=205)	$3,43 \pm 1,4$ см	$3,8 \pm 1,8$ см	$4,1 \pm 2,2$ см
Группа 2 (N=301)	$3,2 \pm 1,6$ см	$3,7 \pm 1,9$ см	$3,9 \pm 2,1$ см

Если считать критерием увеличения объема миомы рост узла на 10% и более, то в группе 1 выросли между первым и вторым триместрами беременности 142 (69,3%) узлов, а 63 (30,7%) узлов остались без изменения или уменьшились. В группе 2 в данный период 199 (66,1%) миоматозных узлов увеличили свой объем и 102 (33,9%) миомы остались без изменений, либо уменьшились. Количество выросших узлов оказалось существенно

меньше за период между вторым и третьим триместрами в обеих группах, составив 107 (52,2%) и 148 (49,2%) соответственно (таблица 9).

Таблица 9 - Изменения объема миоматозных узлов в течение беременности в исследуемых группах

	кол-во узлов, увеличивших объем, n(%)	
	Группа 1	Группа 2
Между 1 и 2 триместрами беременности	142 (69,3%)	199 (66,1%)
Между 2 и 3 триместрами беременности	107 (52,2%)	148 (49,2%)
	U=47,5; p=0,84	

Однако, необходимо отметить, что миоматозные узлы в течение беременности не увеличивались более, чем на 20% от своего первоначального объема. Статистический анализ не выявил значимых различий в динамике роста миоматозных узлов между исследуемыми группами, а также внутри групп при сравнении среднего размера миоматозных узлов на первом и третьем скрининговом УЗИ.

4.1.2 Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения.

Характеристика удаленных миоматозных узлов

В группе 1 из 107 женщин 102 (95,3 %) были родоразрешены на доношенных сроках беременности, 38-40 недель. У 5 (4,7%) женщин родоразрешение произошло преждевременно в связи с отслойкой нормально

расположенной плаценты, преждевременным излитием околоплодных вод, однако срок гестации в данных случаях составлял 35-37 недель, что не сказалось значимо на состоянии новорожденных. Плановое родоразрешение было произведено в сроки 38-40 недель у 78 (72,9%) женщин, экстренное у 29 (27,1 %).

Таблица 10 - Показания для оперативного родоразрешения в исследуемых группах

	Группа 1(N=107)	Группа 2 (N=153)
рубец на матке после кесарева сечения	24 (22,7%)	37 (24,2%)
экстрагенитальная патология	7 (6,8 %)	8 (5,2 %)
патологическое предлежание плода	5 (4,7%)	14 (9,2%)
множественная миома матки	4(3,7%)	-
преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (0,9%)	1 (0,65%)
Преэклампсия	1 (0,9%)	2 (1,3%)
острая гипоксия плода	1 (0,9%)	2 (1,3%)
амниотический тяж	-	1 (0,65%)
сочетанные показания	64 (59,8 %)	79 (51,6 %)

Показаниями для оперативного родоразрешения в данной группе оказались: рубец на матке после предыдущего кесарева сечения 24 (22,7%), экстрагенитальная патология у 7 (6,8 %), патологическое предлежание плода у 5 (4,7%), множественная миома матки у 4(3,7%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, острая

гипоксия плода по 1 случаю (0,9%), у 64 (59,8 %) женщин были сочетанные показания для оперативного родоразрешения (таблица 10)

В группе 2 на доношенных сроках беременности родоразрешены 141 (92,2%) женщин, на сроках гестации 35-37 нед родоразрешены 9 (5,9%) беременных с миомой матки. При этом плановое кесарево сечение произведено в 115 (75,2%) случаях, экстренная операция - в 38 (24,8%) случаях.

Показания для оперативного родоразрешения в данной группе были следующими: рубец на матке после предыдущего кесарева сечения 37 (24,2%), патологическое предлежание плода у 14 (9,2%), экстрагенитальная патология у 8 (5,2 %), преэклампсия, острая гипоксия плода по 2 случая (1,3%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, амниотический тяж в сочетании с трехкратным обвитием пуповины вокруг шеи плода по 1 случаю (0,65%), у 79 (51,6 %) женщин были сочетанные показания для оперативного родоразрешения (таблица 10)

В результате одномоментных миомэктомий при кесаревом сечении удалено 503 миоматозных узла, 186 у женщин группы 1 и 317 у женщин группы 2.

Таблица 11 - Характер удаленных миоматозных узлов

	Группа 1, 186 узлов	Группа 2, 317 узлов
Субсерозные	153 (82,2 %)	270 (85,2%)
Интерстициальные	31 (16,7) %	43 (13,7%)
Субмукозные	2 (1,1%)	4 (1,3%)
	$p \geq 0,05$	

В группе 1 удаленные в ходе операций миоматозные узлы в 153 (82,2 %) случаев оказались субсерозными, в 31 (16,7) % случаев – интерстициальными, в 2 случаях удалены субмукозные узлы, локализовавшиеся вблизи разреза на матке (таблица 11). В данной группе основная масса узлов была локализована по передней стенке матки - 100

(53,8%), другие локализации встречались реже: в дне матки находились 26 (14%) узлов, по задней стенке 41 (22,2%) узлов. В нижнем сегменте было обнаружено 19 (10%) миоматозных узлов.



Рисунок 3 - Множественная миома матки

В группе 2 субсерозные миоматозные узлы удалены в 270 (85,2%) случаях, интерстициальные - в 43 (13,7%) случаях, 4 удаленных узла оказались субмукозными. В данной группе по передней стенке матки локализовались 155 (48,9%) узлов, по задней стенке - 67 (21,1%), в дне матки

- 51 (16,1%) узлов, а также 44 (13,9%) узлов были локализованы в нижнем сегменте матки (таблица 12).

Таблица 12 - Локализация удаленных миоматозных узлов

	Группа 1, 186 узлов	Группа 2, 317 узлов
Дно матки	26 (14%)	51 (16,1%)
Передняя стенка матки	100 (53,8%)	155 (48,9%)
Задняя стенка матки	41 (22,2%)	67 (21,1%)
Нижний маточный сегмент	19 (10%)	44 (13,9%)



Рисунок 4 - Гигантский миоматозный узел.

Размеры миоматозных узлов, удаленных в ходе оперативных вмешательств, варьировали от нескольких миллиметров до 18 см в диаметре (рисунок 3, 4, 5). Средний размер узлов составил $3,13 \pm 2,4$ см для первой группы, $2,9 \pm 2,6$ см для второй группы. По итогам статистической обработки данных различия в размерах миоматозных узлов между исследуемыми

группами оказались статистически не значимыми. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что прием препаратов прогестерона не влияет на характеристики миоматозных узлов при родоразрешении.

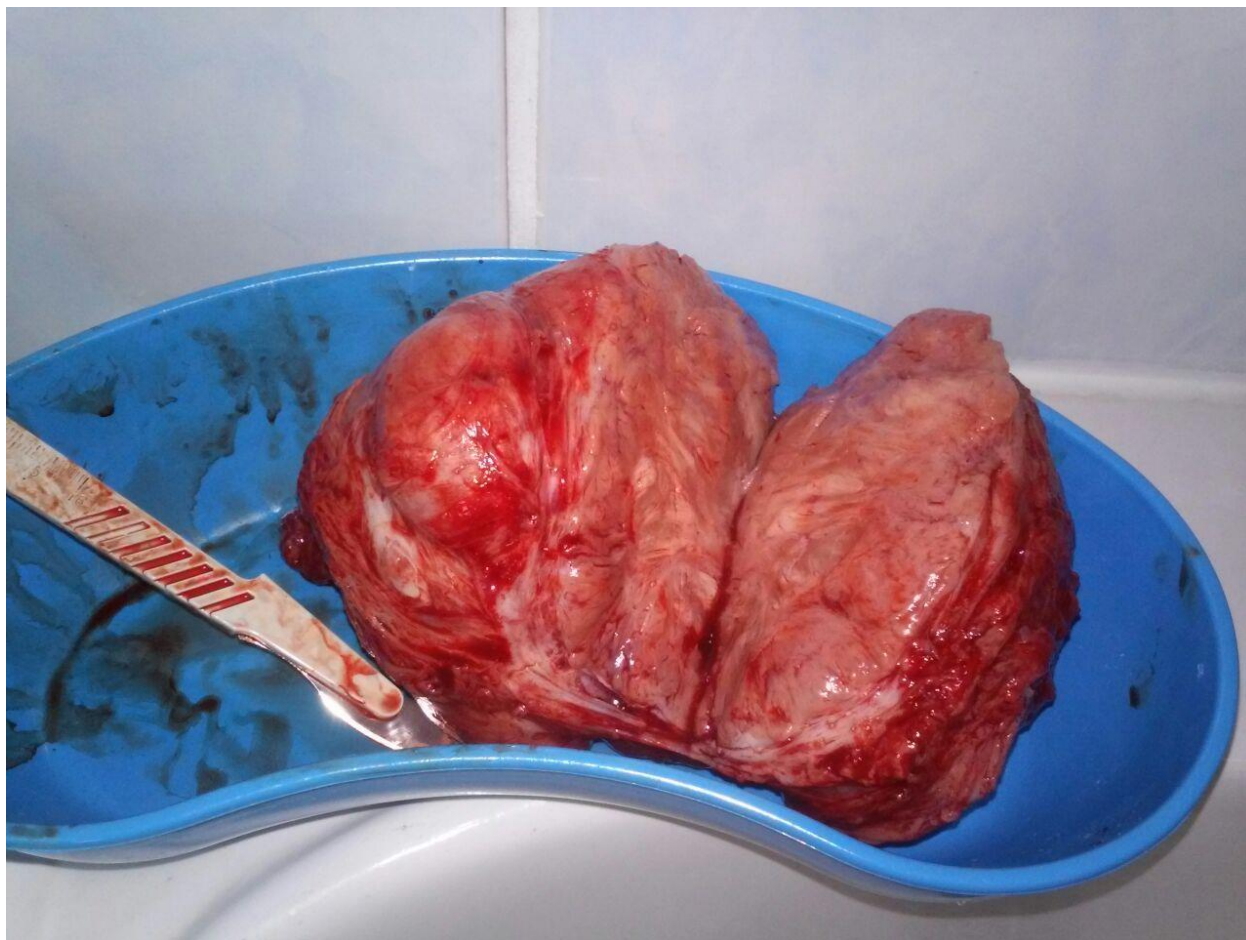


Рисунок 5 - Гигантский миоматозный узел

При проведении операции кесарева сечения важная роль отводилась шовному материалу и методике ушивания ложа миоматозных узлов. На данном этапе использовался викрил №00, либо кетгут № 4, ушивание производилось отдельными узловыми швами во избежание ишемии в области швов. Во время оперативного вмешательства по возможности удалялись все миоматозные узлы в качестве профилактики повторных операций. С целью местного гемостаза использовался препарат Гемоблок (производитель «ГемоСфера»). Для профилактики спаечного процесса ложе миоматозных узлов после ушивания покрывалось рассасывающимся

противоспаечным барьером INTERCEED (производитель Ethicon Gynecare, Johnson & Johnson). В операционной производилось первое прикладывание новорожденных к груди согласно современным перинатальным технологиям. Данная мера способствует усилению сократительной способности миометрия за счет выработки эндогенного окситоцина при стимуляции сосков новорожденным.

4.1.3 Оценка интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией

В ходе каждой операции кесарева сечения с одномоментной миомэктомией производился учет интраоперационной кровопотери.

Таблица 13 - Сравнительная оценка кровопотери в исследуемых группах

	Группа 1, N=107	Группа 2, N=153	Контрольная группа 2, N=96
Средняя кровопотеря, М±m мл	702±137	689±118	670±128
Минимальная кровопотеря, мл	450	500	400
Максимальная кровопотеря, мл	1500	1500	1200
Частота кровопотери более 1000 мл	5 (4,7%)	6 (3,9%)	2 (2,1%)
	$\chi^2=4,21$ p=0,3785		

При операциях кесарева сечения с одномоментной миомэктомией кровопотеря составляла от 450 мл до 1500 мл для группы 1, от 500 до 1500 мл для группы 2.

В среднем интраоперационная кровопотеря составляла 702 ± 137 мл в группе 1, 689 ± 118 мл в группе 2 (таблица 13, рисунок 5). Частота кровопотери более 100 мл составила 5 (4,7%) случаев в группе 1, 6 (3,9%) случаев в группе 2. В контрольной группе 2, включавшей 96 женщин без миомы матки, родоразрешенных путем кесарева сечения, показатели кровопотери колебались от 400 мл до 1200 мл, в среднем составив 670 ± 128 мл, с частотой кровопотери более 1000 мл равной 2 (2,1%).

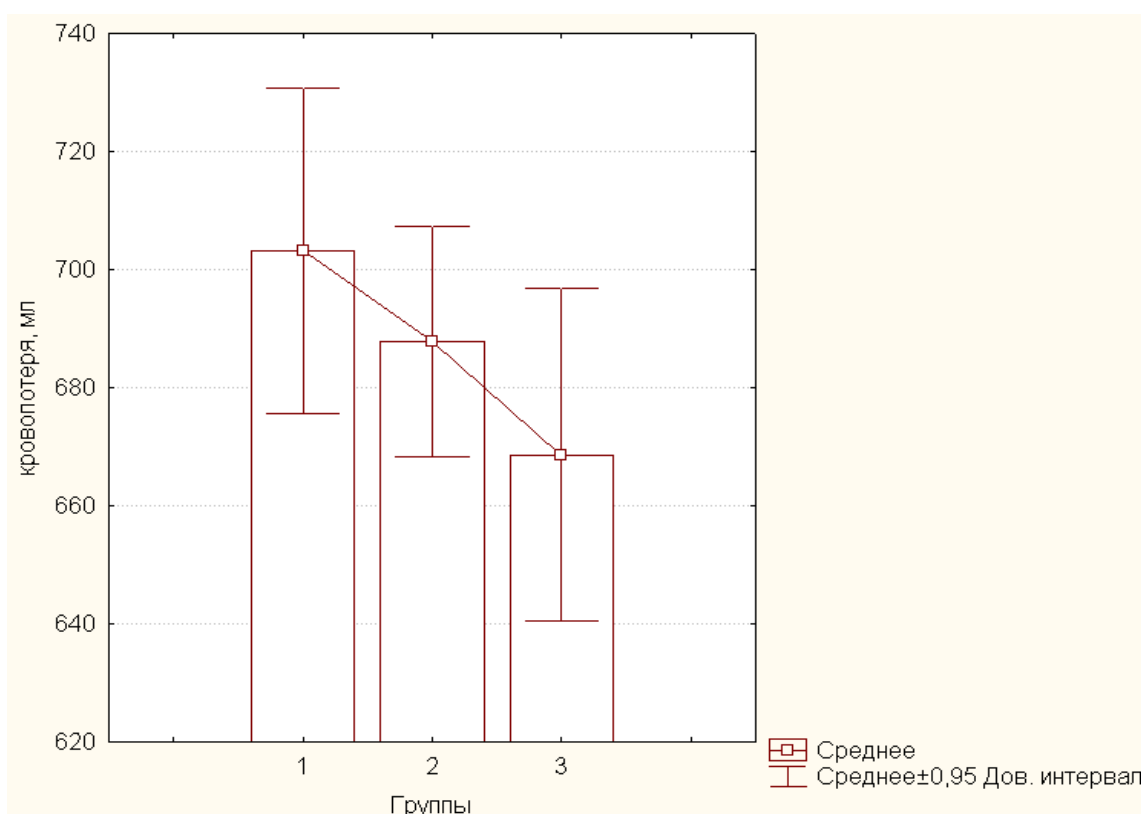


Рисунок 6 - Сравнительная оценка кровопотери в исследуемых группах

Статистический анализ показал, что различия между группами не являются значимыми, однако кровопотеря более 1000 мл в два раза чаще случалась в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной. При объединении всех женщин с миомой матки в единую группу и сравнении показателей кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией с аналогичными показателями контрольной группы женщин без миомы матки, родоразрешенных оперативно, также значимых статистических различий

выявлено не было, при этом в группе женщин с миомой матки кровопотеря превышающая 1000 мл также отмечалась в два раза чаще, чем в группе контроля (таблица 14).

Таблица 14 - Оценка кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией

	Одномоментная миомэктомия, к/с; N=260	Контрольная группа 2, N=96
Средняя кровопотеря, M±m мл	692±142	670±128
Минимальная кровопотеря, мл	450	400
Максимальная кровопотеря, мл	1500	1200
Частота кровопотери более 1000 мл	11 (4,2%)	2 (2,1%)
	U=18,5 p=0,83	

Для выявления независимых предикторов интраоперационной кровопотери более 1000 мл был проведен многофакторный регрессионный анализ. В уравнение логистической регрессии были включены 18 клинических предикторов большой интраоперационной кровопотери, среди которых возраст, масса тела, паритет, наличие экстрагенитальной патологии, осложнения беременности, применение ВРТ, размер, локализация миоматозных узлов, их количество и расположение в толще миометрия, антропометрические показатели рожденных детей, прием препаратов прогестерона во время беременности. Состоятельность полученных моделей проверялась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics) и вычисления AUC (Area Under Curve) – численный показатель под ROC

кривой, значения которого в диапазоне 0,6-0,7 считались средним, 0,7-0,8 - хорошим, 0,8-0,9 - очень хорошим результатом. Из всех полученных моделей была выбрана наиболее значимая модель оценки риска интраоперационной кровопотери объемом более 1000 мл (таблица 15).

Таблица 15 - Оценка риска интраоперационной кровопотери

Предиктор	F
Размер узлов менее 5 см	-1,9535
Множественная миома матки	0,4168
$\chi^2 = 19,476$ $p=0,0001$ $AUC=0,758\pm0,0791$	

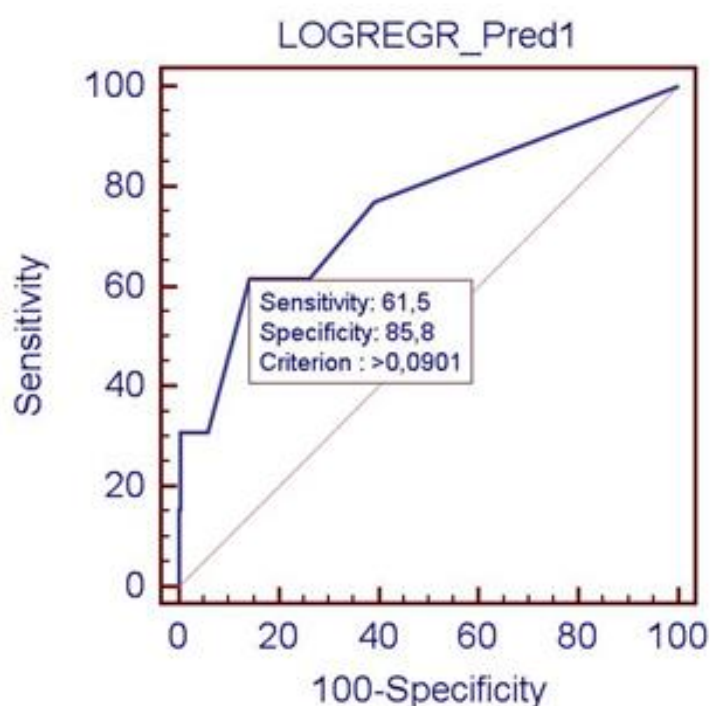


Рисунок 7 - Прогностическая модель для диагностики риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл

Модель оценки риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл включала в себя такие факторы как размер миоматозных узлов менее 5 см и множественную миому матки.

Данная модель оказалась статистически значима и обладала хорошей прогностической ценностью ($\chi^2 = 19,476$ $p=0,0001$ $AUC=0,758\pm0,0791$).

Размер миоматозных узлов менее 5 см в ходе статистического анализа был расценен как протективный фактор в отношении интраоперационной кровопотери ($OR=0,1418$; $CI\ 0,0413-0,4861$; $p=0,0019$), а наличие множественной миомы матки – как фактор риска высокой кровопотери во время кесарева сечения с одномоментной миомэктомией ($OR=1,5171$; $CI\ 1,09-2,1117$; $p=0,0135$).

4.1.4. Оценка течения послеоперационного периода у женщин с миомой матки после кесарева сечения с одномоментной миомэктомией

В послеоперационном периоде женщинам, перенесшим абдоминальное родоразрешение с одномоментной миомэктомией проводился стандартный комплекс мероприятий. После хирургического вмешательства в течение 2–3 дней проводилась интенсивная инфузионная терапия, включающая белковые, кристаллоидные препараты и средства, улучшающие микроциркуляцию и регенерацию тканей. Вопрос о длительности инфузионной терапии решался индивидуально в каждом конкретном случае и зависел от объема оперативного вмешательства и кровопотери.

Длительность госпитализации составляла от 4 до 7 суток, в среднем составив в среднем $5,9\pm0,95$ дней. При этом длительность госпитализации женщин контрольной группы 2, не имеющих гинекологических заболеваний, перенесших абдоминальное родоразрешение по различным показаниям, составляла от 4 до 6 суток, в среднем составив в среднем $5,4\pm0,85$. Статистически значимых различий между группами по длительности госпитализации не выявлено (таблица 16).

Таблица 16 - Длительность госпитализации в исследованных группах

	Женщины с миомой матки (N=260)	Контрольная группа 2 (N =96)
M±m	5,9±0,95	5,4±0,85
Me	6	6
	U=33,0; p=0,11	

При оценке показателей гемоглобина в исследуемых группах выявлено, что во время беременности у 58 (22,3%) женщин с миомой матки отмечалась анемия I-II степени, при этом до операции средние значения гемоглобина составляли 115±9,8 г/л, а при выписке - 112±10,2 г/л.

Таблица 17 - Оценка показателей гемоглобина у женщин в исследуемых группах

	Женщины с миомой матки (N=260)	Контрольная группа 2 (N =96)
Анемия I-II во время беременности	58 (22,3%)	33 (34,4%)
Показатели гемоглобина до операции, г/л	115±9,8	115,5±11,4
Показатели гемоглобина при выписке, г/л	112±10,2	111±12,3
	U=0,5; p=0,22	

В контрольной группе, включавшей женщин без гинекологических заболеваний, родоразрешенных путем кесарева сечения, выявлено, что во время беременности анемией I-II степени страдали 33 (34,4%) женщин, что статистически значимо превышает сходные показатели в группе беременных с миомой матки. Показатели гемоглобина до операции в данной группе составляли 115,5±11,4 г/л, а перед выпиской - 111±12,3 г/л. Статистически

значимых различий по данному показателю между группами не выявлено (таблица 17). Более высокая частота анемии у женщин без миомы матки в данном случае может быть связана с тем, что беременные с миомой матки, находясь в группе риска, были всесторонне обследованы, и показатели гемоглобина у них контролировались более строго.

4.1.5. Оценка пролиферативной активности и экспрессии половых стероидных гормонов в тканях миомы матки

С помощью гистологического и иммуногистохимического методов были определены средняя клеточность, экспрессия рецепторов стероидных гормонов, а также индекс пролиферативной активности в тканях миомы матки беременных женщин и в тканях миоматозных узлов небеременных женщин, которым была произведена консервативная миомэктомия или гистерэктомия по показаниям.

При оценке пролиферативной активности в ткани миомы матки у женщин, принимавших препараты прогестерона во время беременности и у женщин, не имевших угрозы прерывания беременности и не получавших гормональную терапию, не было найдено статистически значимых отличий.

Индекс пролиферативной активности в исследованном материале варьировал от 2% до 5%, в среднем составив $3,5 \pm 0,527\%$ у женщин, принимавших препараты прогестерона (группа 1); $3,2 \pm 0,768\%$ у женщин группы 2, не принимавших гормональные препараты во время беременности (таблица 18).

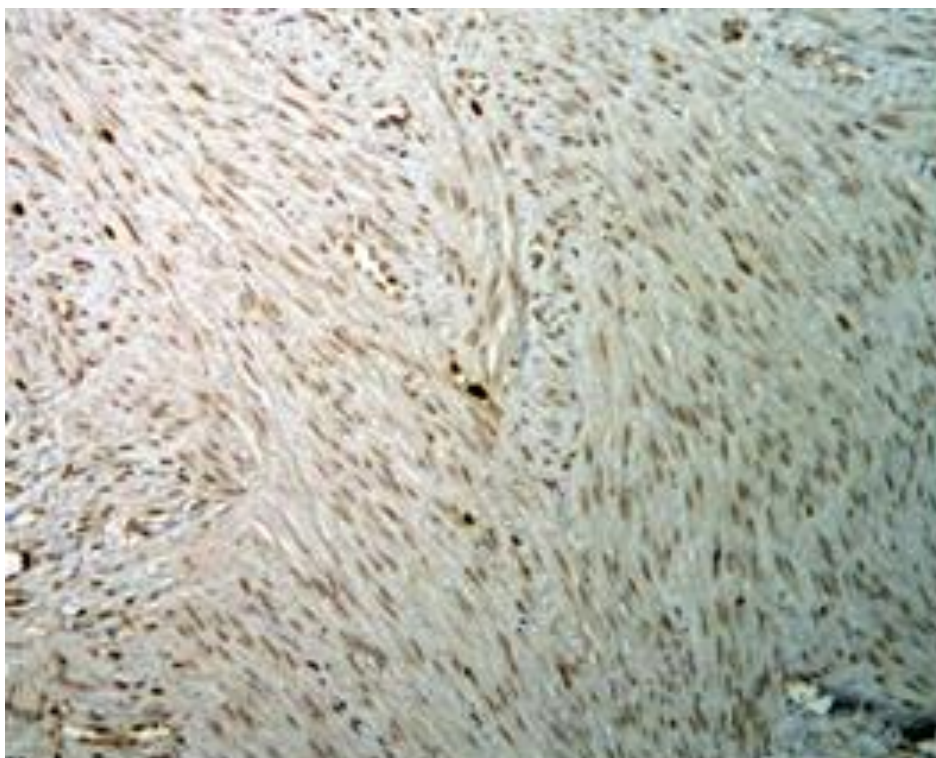


Рисунок 8 - Проллиферативная активность гладкомышечных клеток в ткани миоматозного узла на момент родоразрешения, определяемая ядерной экспрессией антигена Ki67. x400

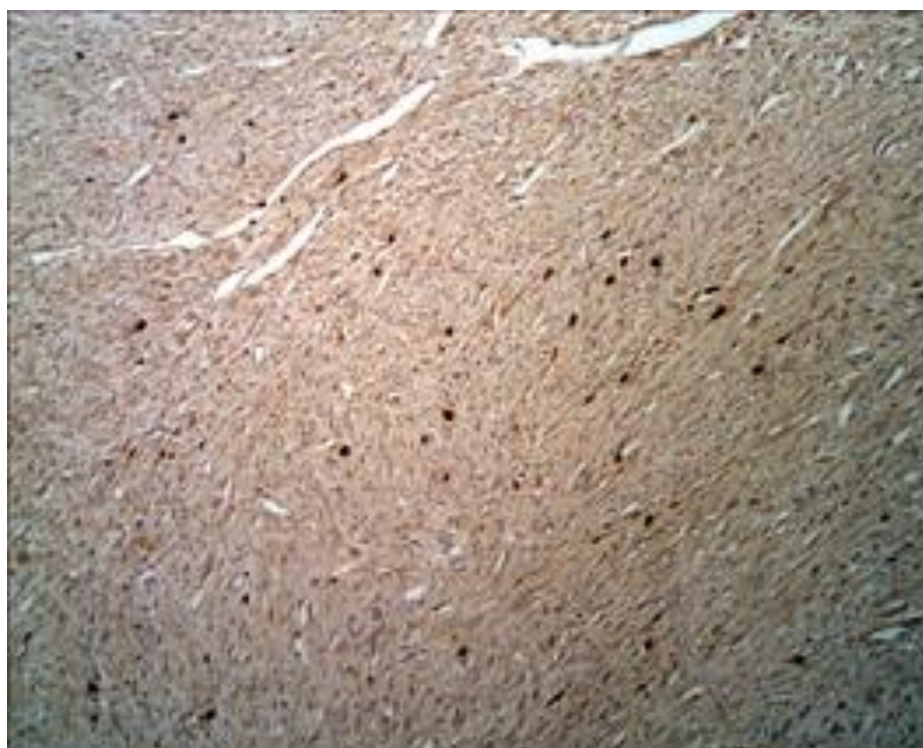


Рисунок 9 - Проллиферативная активность гладкомышечных клеток в ткани миоматозного узла небеременной женщины, определяемая ядерной экспрессией антигена Ki67. x400

При сравнении индекса пролиферативной активности в тканях миоматозных узлов вне и во время беременности выявлено, что индекс пролиферативной активности оказался статистически значимо выше в тканях миоматозных узлов небеременных женщин, биопсия которых произведена в пролиферативную фазу менструального цикла (контрольная группа 1), данный показатель составил в среднем $5,1 \pm 2,234$ (таблица 19).

Необходимо отметить, что во всех исследованных группах индекс пролиферативной активности не превышал 8%. Показатели индекса пролиферативной активности ниже 10% оцениваются как низкие (рисунок 8, 9, 10).

Таблица 18 - Оценка индекса пролиферативной активности тканей миомы матки в исследованных группах

	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=153)
M $\pm$ m	3,5 $\pm$ 0,527	3,2 $\pm$ 0,768
Me	3,5	3,0
	U=47,5; p=0,84	

Таблица 19 - Оценка индекса пролиферативной активности у беременных и небеременных женщин

	Беременные с миомой матки, (N=260)	Контрольная группа I (N= 30)
M $\pm$ m	3,4 $\pm$ 0,482	5,1 $\pm$ 2,234
Me	3,5	5,0
	Z=2,156; p=0,031	

После рандомизации методом случайных чисел было выбрано 30 биоптатов тканей миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки

для оценки экспрессии рецепторов стероидных гормонов в сравнении с контрольной группой, включающей небеременных женщин с миомой матки.

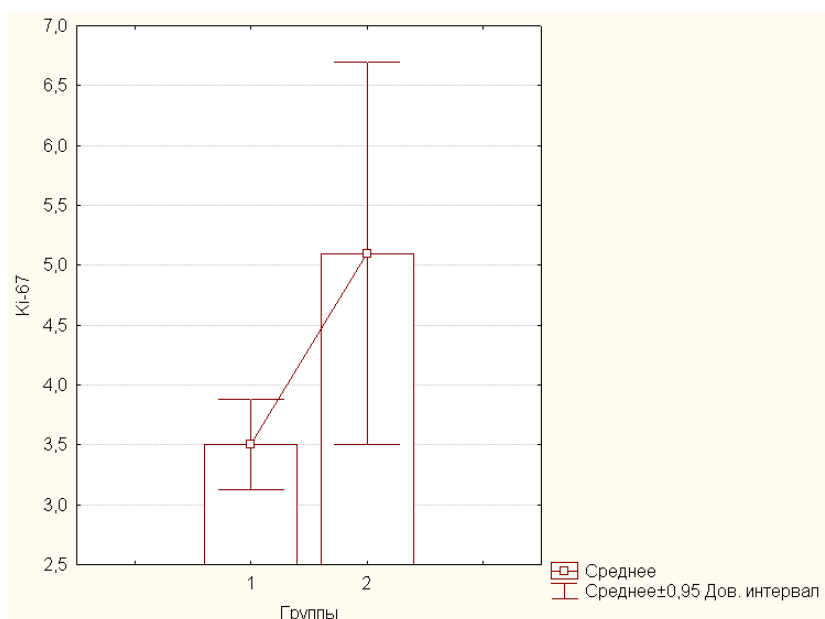


Рисунок 10 - Оценка индекса пролиферативной активности гладкомышечных клеток миомы матки у беременных и небеременных женщин

Было выявлено, что в тканях миоматозных узлов небеременных женщин экспрессия рецепторов стероидных гормонов более высока (рисунок 11, 13).



Рисунок 11 - Высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов в ядрах гладкомышечных клеток лейомиомы вне беременности. X400

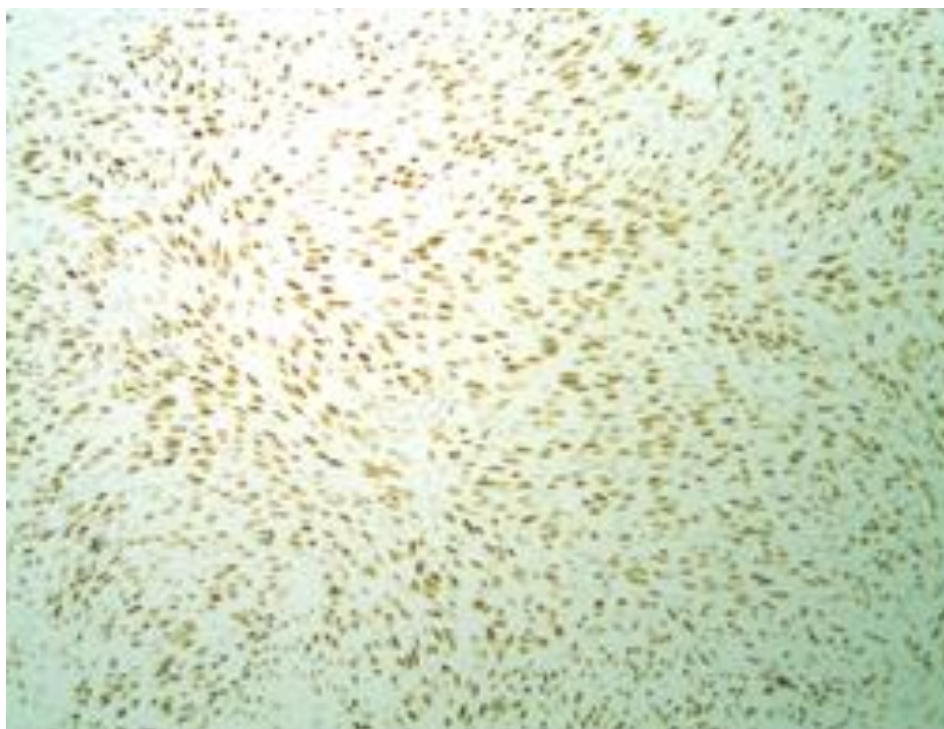


Рисунок 12 - Слабая ядерная экспрессия эстрогеновых рецепторов в гладкомышечных клетках лейомиом. X400

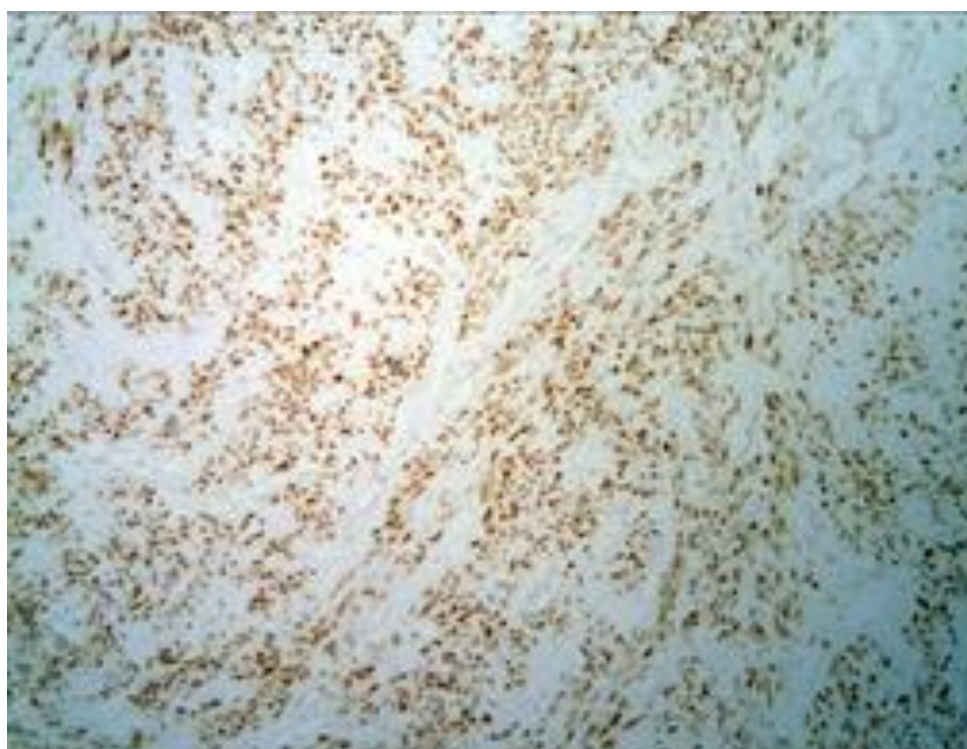


Рисунок 13 - Высокая экспрессия прогестероновых рецепторов в ядрах гладкомышечных клеток лейомиомы. X100



Рисунок 14 - Слабая ядерная экспрессия прогестероновых рецепторов в гладкомышечных клетках лейомиомы. x100

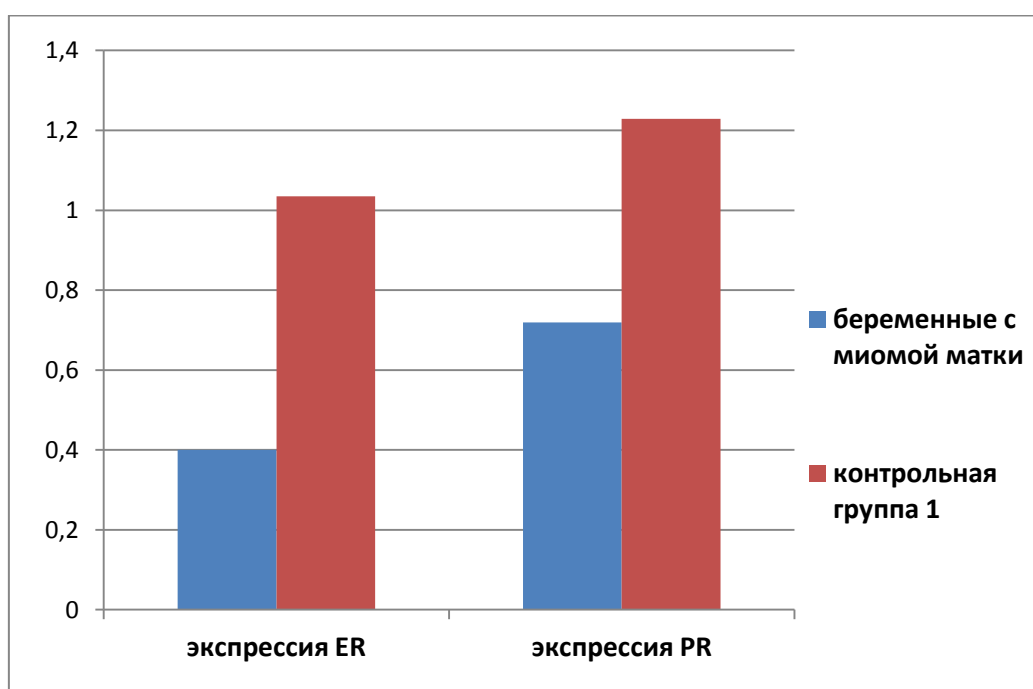


Рисунок 15 - Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в ядрах гладкомышечных клеток миоматозных узлов

Ткани миомы матки на момент родоразрешения оказались менее чувствительными к воздействию половых стероидных гормонов, чем ткани миоматозных узлов вне беременности (таблица 20, рисунок 11, 12, 13, 14, 15).

Средняя клеточность на одно поле зрения в биоптатах миоматозных узлов контрольной группы I оказалась статистически значимо больше, чем в группе беременных женщин с миомой матки (таблица 20). То есть миоматозные узлы беременных женщин на поздних сроках беременности содержат больше экстрацеллюлярного матрикса, чем миоматозные узлы вне беременности в пролиферативной фазе менструального цикла.

Таблица 20 - Сравнительная оценка экспрессии рецепторов половых гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности

	Экспрессия ER		Экспрессия PR		Средняя клеточность на 1 поле зрения	
	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I
M±m	0,40±0,28 7	1,035± 0,32	0,719±0,3 98	1,229±0,3 27	128,4±7,7 49	137,6±2,2 34
Me	0,56	1,075	0,69	1,2	127,5	139,0
	Z=3,104; p=0,002		Z=2,611; p=0,009		Z=2,6; p=0,009	

4.1.6. Оценка отдаленных результатов кесарева сечения с одномоментной миомэктомией

Для оценки отдаленных результатов кесарева сечения с одномоментной миомэктомией произведено ультразвуковое исследование органов малого таза через 2-3 года после родоразрешения. В группе женщин, принимавших препараты прогестерона во время беременности, толщина рубца после кесарева сечения составляла от 4,5 до 11 мм, в среднем 7,4±1,9 мм, у 38 (35,5%) женщин выявлены миоматозные узлы, средний размер их составил

1,4±0,45 см. Рубец на матке после перенесенной миомэктомии визуализировался у 19 (17,8%) пациенток, у 20 (18,7%) женщин отмечались признаки спаечного процесса в малом тазу (таблица 21).

Таблица 21 - Результаты УЗИ женщин после перенесенного кесарева сечения с одномоментной миомэктомией

	Группа 1 (N=107)	Группа 2 (N=153)
Толщина рубца на матке после кесарева сечения, мм	7,4±1,9	7,6±1,5
	U=0,0; p=1,0	
Наличие миоматозных узлов	38 (35,5%)	57 (37,3%)
Размеры выявленных миоматозных узлов, см	1,4±0,45	1,7±0,38
Визуализация рубца на матке после миомэктомии	19 (17,8%)	31 (20,3%)
Спаечный процесс в малом тазу	20 (18,7%)	32 (20,9%)

В группе женщин, не принимавших гормональные препараты во время беременности, толщина рубца на матке после кесарева сечения составляла от 5,1 до 10 мм, в среднем 7,6±1,5 мм. Миоматозные узлы выявлены у 57 (37,3%) пациенток, размер их в среднем составил 1,7±0,38 см. Рубец на матке после миомэктомии визуализировался у 31 (20,3%) женщины, у 32 (20,9%) пациенток выявлены признаки спаечного процесса в малом тазу. Статистически значимых различий между группами по исследованным признакам не выявлено.

В течение периода исследования трое прооперированных женщин реализовали репродуктивную функцию в очередной раз, причем одна из них страдала множественной миомой матки, в ходе первой операции было

удалено 26 миоматозных узлов, в течение новой беременности при ультразвуковом исследовании визуализировались множественные миоматозные узлы диаметром до 6 см с различной локализацией. Беременность протекала без осложнений.

4.1.7 Обсуждение полученных результатов

Миома матки - опухоль, зависящая от уровня циркулирующих в крови половых стероидных гормонов, данное утверждение подтверждается отсутствием миомы матки у девочек до достижения репродуктивного возраста, а также регрессом миомы в постменопаузе [14]. Широко распространено мнение, что миоматозные узлы быстро растут во время беременности в связи с воздействием гормональной стимуляции и усилением кровотока в маточных сосудах [72]. В нашем исследовании миоматозные узлы в основном увеличивались в размерах в течение беременности, хотя это увеличение оказалось статистически не значимым. Увеличение размера миоматозных узлов может быть связано с гипертрофией и/или гиперплазией гладкомышечных волокон и соединительной ткани [100], наличием во время беременности большего количества рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках миомы матки [124], либо с набуханием миоматозных узлов в связи с дегенеративными изменениями [110]. В нашем исследовании миоматозные узлы чаще увеличивались в размере в течение первой половины беременности, сходные данные получены во многих исследованиях [86, 117]. В противоположность полученным нами результатам, некоторые исследования сообщают об отсутствии изменений размеров миоматозных узлов, либо об их уменьшении [96, 128, 143], однако данные исследования отличались по методологии, а также срокам беременности, в которые исследования проводились. Hammoud и соавт. в своем ретроспективном исследовании изучали миоматозные узлы беременных женщин во II триместре беременности (16-20 недель) и выявили уменьшение размеров

миомы в 55,1% случаев между первым и вторым триместрами беременности и в 75% случаев между вторым и третьим триместрами беременности. В данном исследовании авторы сообщают, что миомы с диаметром ≥ 4 см статистически значимо уменьшались в размерах во второй половине беременности [96]. Однако, в современном проспективном исследовании А. DeVivo и соавт. [86] не выявлено статистически значимых корреляций между первоначальным размером миоматозных узлов и изменениями их объема при использовании метода логистической регрессии. Авторы сообщают, что изменения объема миоматозных узлов во время беременности не зависят от их первоначального размера. Исследователями получены данные, что изменение объема миом коррелирует с возрастом и паритетом, в частности, увеличение миоматозных узлов происходило статистически значимо чаще у молодых женщин. Возможно, данный факт связан с тем, что в миоматозных узлах женщин более старшего возраста содержится больше соединительнотканых волокон в экстрацеллюлярном матриксе, что способствует меньшей реакции узлов на гормональные изменения, типичные для беременности.

Несмотря на то, что миома матки достаточно часто встречается во время беременности, информация о ее влиянии на течение ante-, intra- и постнатального периода остается противоречивой и неопределенной. Несколько предыдущих исследований сообщают о наличии ассоциаций между наличием миомы матки и сокращением сроков гестации [80, 140]. В исследовании Saravelos и соавт. [144] выявлена более высокая частота преждевременных родов у женщин с миомой матки больших размеров (≥ 5 см), однако исследования других авторов не выявили связи преждевременных родов и размера миоматозных узлов [149, 157]. В нашем исследовании частота преждевременных родов статистически значимо не превышала общепопуляционную, а преждевременное родоразрешение происходило на 1-2 недели раньше срока, что не было критичным для состояния новорожденного и не влияло на оценку Апгар при рождении. В

исследовании Ciavattini и соавт. [81] анализ данных с использованием логистической регрессии выявил, что основным фактором риска преждевременных родов является наличие преждевременных родов в анамнезе, однако связь с наличием множественной миомы матки также оказалась статистически значимой. Не было выявлено статистически значимых ассоциаций преждевременных родов с размером и локализацией миоматозных узлов.

Среднестатистическая частота патологических предлежаний в популяции остается на неизменном уровне и составляет примерно 2-5 %, однако в нашем исследовании выявлена более высокая частота патологических предлежаний у женщин с миомой матки, составлявшая 4,7-9,4%. В литературных источниках также указывается на высокий процент патологических предлежаний, и данный факт рассматривается как одна из причин более высокой частоты кесаревых сечений у женщин с миомой матки [81].

Целесообразность проведения консервативной миомэктомии во время кесарева сечения долгое время была предметом обсуждений. Противники данной операции приводили в качестве аргументов риск интраоперационного кровотечения, массивной кровопотери и гистерэктомии [34]. Однако современные исследования, включая и метаанализы, доказали, что одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения безопасна и выполнять эту процедуру предпочтительно, так как исходы операций у женщин с миомой матки после кесарева сечения соодномоментной миомэктомией существенно не отличаются от тех, кому было проведено лишь кесарево сечение. Уровни гемоглобина после миомэктомии при абдоминальном родоразрешении в некоторых исследованиях были ниже, однако данные различия оказались статистически не значимыми [145]. В других исследованиях различия между пред- и постоперационными показателями гемоглобина, частотой интраоперационного кровотечения и гемотрансфузий были незначительными или отсутствовали [156]. Некоторые

исследования сообщают о наличии послеоперационных осложнений и массивных кровотечений [104], однако во многих исследованиях частота массивных кровотечений не отличалась в группах женщин, перенесших абдоминальное разрезание с миомэктомией и только кесарево сечение [114, 134, 155]. В нашем исследовании оценка интраоперационной кровопотери, изменения уровней гемоглобина и длительности госпитализации не показала статистически значимых различий между группами, но кровопотеря объемом более 1000 мл встречалась среди женщин с миомой матки в два раза чаще. Анализ данных с помощью логистической регрессии выявил, что только наличие множественной миомы матки ассоциировано с более высокой интраоперационной кровопотерей. Оставлять на месте миомы во время кесарева сечения может показаться хорошей стратегией предотвращения интраоперационных осложнений, однако это не может уберечь от риска отдаленных осложнений. По данным одного из исследований, среди женщин, перенесших кесарево сечение без миомэктомии, в течение последующих 38,5 месяцев было зафиксировано увеличение среднего объема миоматозных узлов на 34%. Из этих пациенток 40,9% перенесли в дальнейшем консервативную миомэктомию или гистерэктомию в связи с симптомами миомы матки [75]. Учитывая эти данные, а также данные исследований, не выявивших различий в объеме кровопотери, уровнях послеоперационного гемоглобина, длительности госпитализации у женщин с миомой матки, которым была проведена миомэктомия во время кесарева сечения и только кесарево сечение [136, 156], проведение миомэктомии при абдоминальном родоразрешении оказывается безопаснее и экономически эффективнее. К сожалению, в доступных литературных источниках крайне мало сведений о критериях отбора кандидатов для проведения консервативной миомэктомии при кесаревом сечении. Kim и соавт. [104] выявил, что среди женщин, перенесших миомэктомию при кесаревом сечении без осложнений, 75% удаленных миоматозных узлов были субсерозными, а 25% интрамуральными, тогда как 10% удаленных узлов в группе с осложнениями

операции были субсерозными, а 90% - интрамуральными. Данные этого исследования подтверждаются данными других авторов [136, 145, 149], которые рекомендуют удалять в основном те миомы, что легко достижимы, как например субсерозные узлы и миомы на ножке. В одном из исследований выдвигается предположение, что интрамуральные миомы в дне матки и узлы, расположенные проксимально от маточных труб, удалять нежелательно, так как это может повлиять на фертильность пациенток в дальнейшем [136].

По данным литературы, экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и пролиферативная активность в тканях миомы матки в основном изучались вне беременности. В одном из исследований [139] проведена сравнительная оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов в миометрии беременных и небеременных женщин и выявлена более низкая экспрессия ER- α при беременности, при сходных уровнях экспрессии ER- β , тогда как в ткани миомы матки выявлена более высокая экспрессия обоих субтипов эстрогеновых рецепторов. Множество других исследований также выявили более высокую экспрессию рецепторов стероидных гормонов яичников, как эстрогенов, так и прогестерона, в ткани миомы матки по сравнению с нормальным миометрием, а также выявили более высокую экспрессию рецепторов во вторую фазу менструального цикла [77, 118, 160]. В нашем исследовании сравнивалась экспрессия половых стероидных гормонов непосредственно в тканях миоматозных узлов вне и во время беременности, полученные результаты свидетельствуют, что во время беременности поздних сроков экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки ниже, чем вне беременности.

Исследования, посвященные оценке пролиферативной активности тканей миомы матки, показали, что в большинстве миоматозных узлов строма преобладает над паренхимой, а митотическая активность миоцитов невысока, однако в лейомиоме наблюдается повышенная экспрессия антигена Ki-67, отвечающего за клеточную пролиферацию, по сравнению с нормальным миометрием во всех фазах менструального цикла. При этом

индекс пролиферации и в миоме, и в нормальном миометрии выше в секреторную фазу менструального цикла [8, 88, 137], однако чаще всего индекс пролиферативной активности в ткани миоматозных узлов не превышает 10% [3, 26, 85, 129]. Полученные нами данные соответствуют литературным, так как в обеих группах индекс пролиферативной активности ткани миоматозных узлов не превышал 8%.

На сегодняшний день известно, что в целом, рост миоматозного узла складывается из комбинации митотической активности гладкомышечных клеток, их гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), причем роль ЭЦМ в увеличении размеров узла, вероятно, на определенном этапе является основной. Помимо этого, аналогично эстрогенам уровень прогестерона циклически возрастает на протяжении репродуктивного периода, значительно возрастает во время беременности и также снижается во время менопаузы и терапии ГРГ агонистами. Роль эстрогенов можно обозначить как «вспомогательную», в то время как прогестерон, вероятно, является ключевым митогеном для лейомиомы [13, 51, 53]. В последнее время в литературе обсуждается два типа роста лейомиомы: «истинный», обусловленный пролиферацией гладкомышечных клеток, и «ложный» рост, связанный с повышенной фибриллообразовательной функцией гладкомышечных клеток и дегенеративными изменениями в узле опухоли. В ряде работ [124, 138, 139] высказывается точка зрения о том, что увеличение размеров матки при лейомиоме в 2/3 наблюдений у женщин репродуктивного возраста происходит за счет так называемого ложного роста и имитирует быстрый рост опухоли. Рост узла миомы матки сопровождается обязательным увеличением массы миометрия т. е. гипертрофия миометрия имеется у всех больных миомой матки. При этом степень гипертрофии гладкомышечных клеток миоматозной матки напрямую зависит от степени растяжения миометрия растущим узлом опухоли, т.е. связана с процессом растяжения

гладкомышечных волокон, а также от содержания гладкомышечной ткани в узлах миомы, что напрямую связано с темпом роста миомы [3, 98, 126, 129].

Таким образом, более низкие показатели экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов и более низкая средняя клеточность в единице объема миоматозного узла, наблюдаемые в нашем исследовании, могут говорить о том, что рост миоматозных узлов во время беременности не связан с повышенной пролиферативной активностью гладкомышечных клеток, а зависит от накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса и гипертрофии гладкомышечных клеток. Прогестерон воздействует на рост миоматозных узлов не только посредством взаимосвязи с соответствующими рецепторами, но и путем воздействия на местные ростовые факторы и экстрацеллюлярный матрикс.

4.2 Особенности течения послеродового периода и грудного вскармливания у женщин с миомой матки

4.2.1. Особенности грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения

Было проведено анкетирование среди женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения, женщин, не имевших гинекологической патологии и родоразрешенных путем кесарева сечения, а также женщин после естественных родов на предмет характера и особенностей вскармливания детей. Анкеты содержали вопросы о длительности и особенностях грудного вскармливания, длительности лактационной аменореи, причинах отказа от грудного вскармливания, а также вопросы об удовлетворенности матерей доступной информацией о грудном вскармливании.

Таблица 22 - Длительность грудного вскармливания в исследуемых группах

	≤ 3 мес	3-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	≥ 24 мес
Женщины с миомой матки, N=239	57 (23,8%)*	23 (9,6%)	-	159 (66,5%)	-
Контрольная группа 2, N=90	9 (10%)	15 (16,7%)	9 (10%)	57 (63,3%)	-
Контрольная группа 3, N=96	3 (3,1%)	12 (12,5%)	3 (3,1%)	75 (78,1%)*	6 (6,3%)
Символом * отмечены статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$.					

Родоразрешение женщин и вскармливание новорожденных осуществлялось в соответствии с современными перинатальными технологиями во всех исследованных группах. Первое прикладывание новорожденных к груди осуществлялось в условиях операционной или родзала, а в дальнейшем было организовано совместное пребывание матери и новорожденного и вскармливание по требованию.

В результате анкетирования матерей по вопросам грудного вскармливания были получены следующие данные: в группе женщин с миомой матки грудью кормили детей 239 (92%) матерей. В данной группе в 72,8% случаев вскармливание было исключительно грудное до 6 месяцев жизни ребенка, а длительность грудного вскармливания в 159 (66,5%) случаев составляла от 12 до 24 месяцев. В контрольной группе 2 грудью кормили своих детей 90(93,8%) матерей. В 66 (73,3%) случаев вскармливание было исключительно грудным до 6 месяцев жизни ребенка, а также 57 (63,3%) женщин кормили грудью от 12 до 24 месяцев. В контрольной группе 3, включавшей женщин после естественных родов, 96 (97%) матерей кормили детей грудью, в 78 (81,2 %) случаев вскармливание было исключительно грудным до 6-месячного возраста ребенка, а длительность грудного вскармливания в 75 (78,1%) случаев составляла 12-24

месяца. Выявлено, что в данной группе 6 (6,3 %) женщин кормили детей грудью более 2 лет (таблица 22).

В группе женщин без миомы матки, родоразрешившихся естественным путем, оказался достоверно выше процент матерей, кормивших детей более 12 месяцев, а в группе женщин с миомой матки статистически достоверно больше женщин прекратили грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка.

Были исследованы причины раннего (до 12 месяцев жизни ребенка) отказа от грудного вскармливания.

В группе женщин с миомой матки отказалась от грудного вскармливания 21 женщина, завершили грудное вскармливание до года ребенка 79 женщин. Самой распространенной причиной в 70 (70%) случаев оказалось отсутствие молока или его недостаточное количество по мнению женщин. Также 18 (18%) женщин завершили вскармливание в связи с выходом на работу, а 12 (12%) женщин ответили, что завершили вскармливание в связи с приемом антибактериальных препаратов (рисунок 16).

Среди женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения и не имеющих гинекологических заболеваний, самой частой причиной раннего отказа от грудного вскармливания названа нехватка или отсутствие молока 22 (57%), также были названы такие причины как болезнь или госпитализация матери - 7 (19%), отказ ребенка брать грудь - 6 (12%), болезнь ребенка - 2 (6%), новая беременность - 2 (6%) (рисунок 17).

Анкетирование женщин, родоразрешенных путем естественных родов, самой частой причиной раннего отказа от грудного вскармливания оказалось также отсутствие либо нехватка грудного молока - 9 (42%), по 4 (19%) женщины назвали причиной выход на работу и нежелание далее кормить грудью, по 2 (6%) человека назвали причиной отказа болезнь матери или ребенка (рисунок 18).

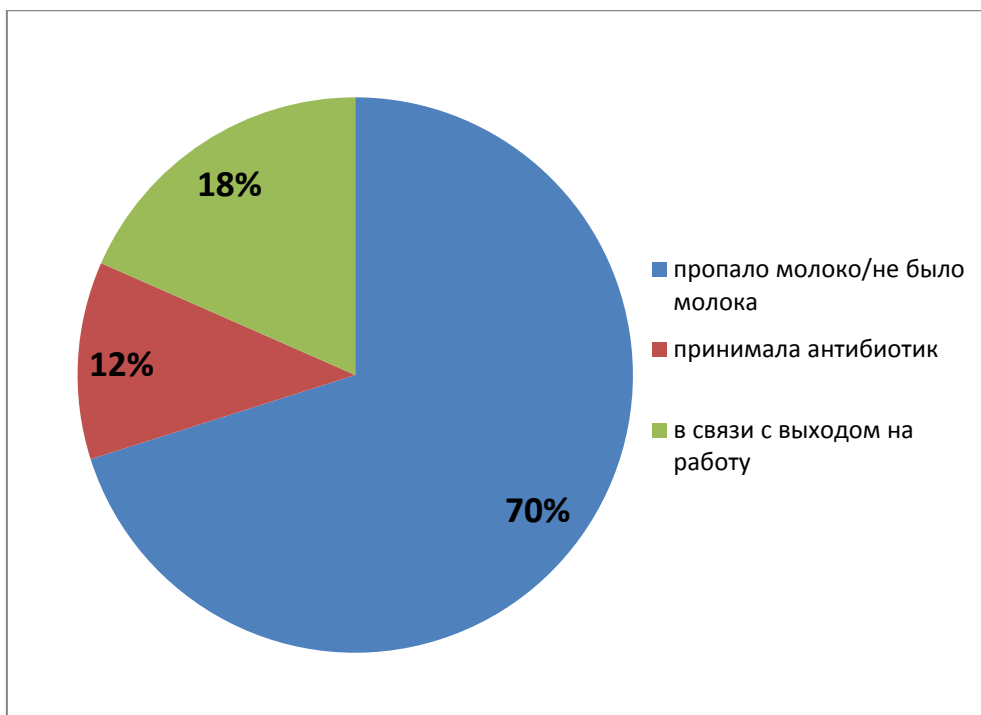


Рисунок 16 - Причины отказа от грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения

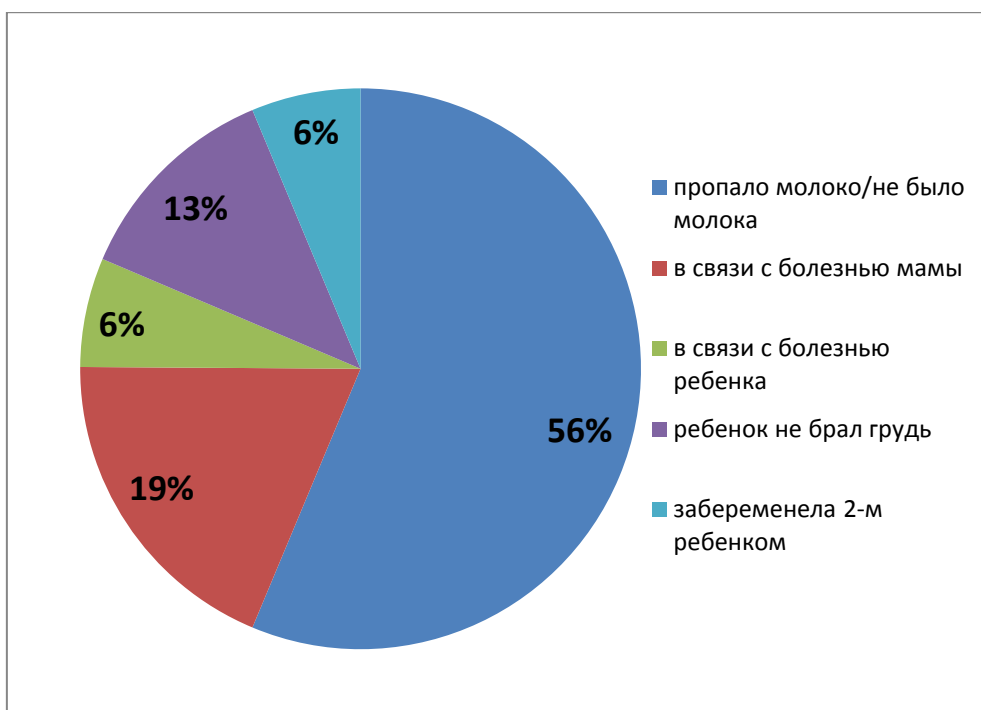


Рисунок 17 - Причины отказа от грудного вскармливания у женщин без гинекологических заболеваний после абдоминального родоразрешения

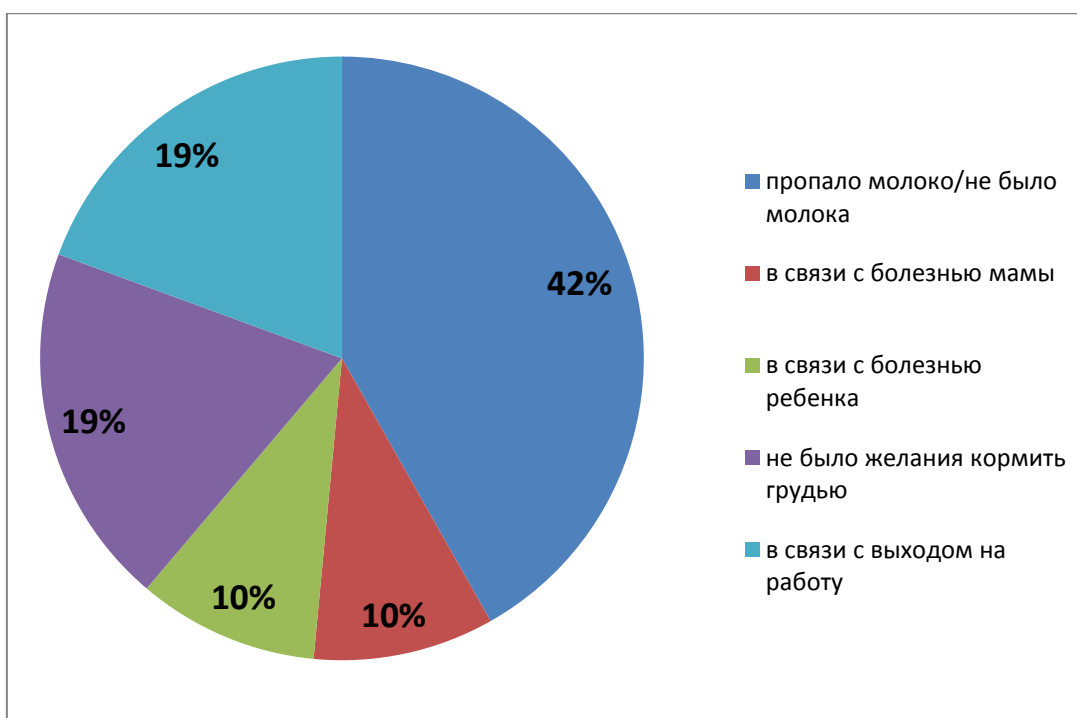


Рисунок 18 - Причины отказа от грудного вскармливания у женщин после естественных родов

При анализе длительности лактационной аменореи в исследованных группах выявлено, что в группе женщин с миомой матки у 86 (33,1%) женщин длительность аменореи не превышала 3 месяцев, от 3 месяцев до полугода длилась аменорея у 7 (2,7%) женщин, от 6 месяцев до 1 года - у 86 (33,1%), а у 81 (31,2%) женщины менструальная функция восстановилась более чем через год после родоразрешения (таблица 23).

Таблица 23 - Длительность лактационной аменореи у женщин исследованных групп

	1-3 мес	3-6 мес	6-12 мес	≥12-24 мес
Женщины с миомой матки, N=260	86 (33,1%)	7 (2,7%)	86 (33,1%)	81 (31,2%)
Контрольная группа 2, N=96	18 (18,8%)	15 (15,6%)	33 (34,4%)	30 (31,3%)
Контрольная группа 3, N=99	18 (18,2%)	18 (18,2%)	25 (25,2%)	37 (37,4%)

В группе женщин без гинекологической патологии, родоразрешенных путем кесарева сечения, у 18 (18,8%) женщин аменорея длилась менее 3 месяцев, у 15 (15,6%) женщин ее длительность составила от 3 до 6 месяцев, до года длилась лактационная аменорея у 33 (34,4%) женщин, более года - у 30 (31,3%) пациенток (таблица 22). После естественных родов ранее 3 месяцев восстановился менструальный цикл у 18 (18,2%) пациенток, до 6 месяцев длилась аменорея у 18 (18,2%), у 25 (25,2%) женщин лактационная аменорея длилась от 6 месяцев до 1 года, а у 37 (37,4%) женщин менструальный цикл восстановился спустя год и более после естественного родоразрешения (таблица 21). В исследованных нами группах период лактационной аменореи был статистически значимо короче у женщин с миомой матки, перенесших абдоминальное родоразрешение, тогда как у большинства женщин без миомы матки аменорея сохранялась более 6 месяцев жизни ребенка.

При оценке организации грудного вскармливания в исследованных группах выявлено, что в группе женщин с миомой матки 49 (20,5%) женщин вскармливали детей по режиму, а по требованию делали это 190 (79,5%) матерей (таблица 24).

Таблица 24 - Особенности режима вскармливания детей матерями в исследованных группах

	Женщины с миомой матки, N=239	Контрольная группа 2, N=90	Контрольная группа 3, N=96
Вскармливание по режиму	20,5% (49)	12,2% (11)	9,4% (9)
Вскармливание по требованию	79,5% (190)	87,8% (79)	90,6% (87)

Среди женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения, 79 (87,8%) кормили детей по требованию, а 11 (12,2%) - по режиму. В группе женщин

после естественного родоразрешения 87 (90,6%) матерей кормили детей по требованию, 9 (9,4%) - по режиму (таблица 24).

От 28,1% до 58% респонденток в исследуемых группах отметили, что во время пребывания в роддоме им хотелось бы получить дополнительную консультацию по вопросам организации грудного вскармливания.

4.2.2. Обсуждение полученных результатов

Данные современных исследований говорят о том, что беременность является протективным фактором в отношении миомы матки. Многими авторами выявлена обратнопропорциональная зависимость между паритетом и заболеваемостью миомой матки, а риск развития миомы был ниже у женщин, имевших в анамнезе больше беременностей, завершившихся родами [85, 132, 133, 148, 158]. Учеными сделано предположение, что протективный эффект беременности вероятнее всего связан с событиями, имеющими место на поздних сроках беременности, во время родов и в послеродовом периоде, так как у женщин с выкидышами в анамнезе такого протективного эффекта не наблюдалось. Во многих исследованиях отмечена послеродовая регрессия имевшихся миоматозных узлов, причем чаще регрессировали более мелкие узлы [108, 109]. Логично предположить возможную существенную роль грудного вскармливания в данных процессах, так как во время данного физиологического периода в организме кормящей женщины поддерживается гипоэстрогенное состояние. Однако, в опубликованных исследованиях связь грудного вскармливания с регрессом миом не подтверждена [108, 158]. Несмотря на это, сегодня накоплено достаточно большое количество достоверных данных о чрезвычайной значимости грудного вскармливания для здоровья матери и её ребёнка. В ранний послеродовой период кормление грудью обеспечивает действенную профилактику кровотечения; в дальнейшем – профилактику послеродовых гнойно-септических заболеваний и некоторых расстройств психики

(послеродовая меланхолия, депрессия). Продолжение грудного вскармливания оказывает не менее благотворный эффект, который прямо коррелирует с длительностью процесса [13, 47, 65, 66]. Исследования показали, что суммарная длительность грудного вскармливания более 12 месяцев снижает риск развития пролиферативных заболеваний репродуктивной сферы, к которым относится и миома матки [23, 51]. По данным нашего исследования, в группе женщин с миомой матки статистически достоверно больше женщин прекратили грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка, а лактационная аменорея у большинства женщин с миомой матки после кесарева сечения длилась не более 90 дней, тогда как в контрольной группе женщин без миомы матки матери кормили достоверно дольше и менструальный цикл у них восстанавливался позже. Самой частой причиной раннего отказа от грудного вскармливания респондентки назвали нехватку молока или его отсутствие, однако данные литературы свидетельствуют, что истинная гипогалактия и гипоплазия молочных желез встречаются не более чем у 3% женщин репродуктивного возраста [1], на основании чего можно предположить основной причиной снижения лактации неправильную организацию грудного вскармливания, а не органическую патологию молочных желез. И действительно, при оценке организации грудного вскармливания в исследованных группах выявлено, что в группе женщин с миомой матки матери чаще кормили детей по режиму, чем в группах контроля, что является нецелесообразным согласно современным взглядам на проблему [47]. Этот факт, возможно, мог сыграть роль в снижении лактации и способствовать раннему отказу от грудного вскармливания в исследуемой группе женщин.

Заключение

Миома матки является гладкомышечной доброкачественной опухолью миометрия и часто встречается у женщин репродуктивного возраста. Знания о миоме матки значительно расширились за последнее десятилетие в результате совершенствования методов биохимических, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Потенциальное влияние миомы на беременность, а также влияние беременности на эти опухоли являются повседневной заботой акушеров-гинекологов всего мира, так как в современных социальных условиях женщины часто откладывают рождение первого ребенка и материнство на более поздний возраст, когда миома матки и другие гинекологические заболевания более распространены.

В рамках настоящего исследования проведен анализ клинических и иммуногистохимических особенностей миомы матки во время беременности. Было изучено влияние препаратов прогестерона, применяемых в терапии угрозы прерывания беременности, на изменение объема миоматозных узлов. Также проведена оценка безопасности и целесообразности проведения одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения путем анализа показателей интраоперационной кровопотери, длительности госпитализации, показателей уровня гемоглобина до и после абдоминального родоразрешения у женщин с миомой матки. С помощью метода многофакторного регрессионного анализа выявлены факторы риска высокой интраоперационной кровопотери. Нами были исследованы особенности грудного вскармливания детей в группе женщин с миомой матки, а также произведена оценка отдаленных последствий одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения на состояние репродуктивных органов.

В результате проведенных исследований выявлено, что в 70% случаев беременность на фоне миомы матки сопровождалась экстрагенитальной патологией. Лишь 26,2% обследованных женщин знали о наличии у них миомы матки, в 73,8% случаев миома была выявлена уже в течение

беременности, что говорит об отсутствии или низком уровне прегравидарной подготовки среди этих женщин. Было выявлено, что часто миоматозные узлы могут увеличиваться в объеме в течение гестации, причем рост наиболее выражен в первую половину беременности. В ходе исследования влияния приема препаратов прогестерона на миоматозные узлы выявлено, что терапия угрозы прерывания беременности с помощью этих препаратов не приводит к увеличению размеров миоматозных узлов и показана при наличии симптомов угрожающего аборта.

Установлено, что пролиферативная активность гладкомышечных клеток миомы матки, а также экспрессия рецепторов стероидных гормонов яичников в тканях миоматозных узлов оказалась статистически значимо выше вне беременности, чем на поздних ее сроках, а средняя клеточность в данных тканях оказалась также выше вне беременности. То есть миоматозные узлы беременных женщин на поздних сроках беременности содержат больше экстрацеллюлярного матрикса, чем миоматозные узлы вне беременности в пролиферативной фазе менструального цикла.

При оценке интраоперационной кровопотери в ходе операций одномоментной миомэктомии при кесаревом сечении статистический анализ показал, что различия между группами не являются значимыми, однако кровопотеря более 1000 мл в два раза чаще случалась у женщин с миомой матки по сравнению с контрольной группой. При объединении всех женщин с миомой матки в единую группу и сравнении показателей кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией с аналогичными показателями контрольной группы женщин без миомы матки, родоразрешенных оперативно, также значимых статистических различий выявлено не было, при этом в группе женщин с миомой матки кровопотеря превышающая 1000 мл также отмечалась в два раза чаще, чем в группе контроля. С помощью метода многофакторного регрессионного анализа выявлено, что факторами риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл являются множественные миоматозные узлы, а также наличие узлов

размерами более 5 см. При сравнении длительности госпитализации и показателей до- и послеоперационных уровней гемоглобина у женщин с миомой матки и без гинекологической патологии, статистически значимых различий выявлено также не было. Вышеперечисленные факты свидетельствуют, что одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения является предпочтительным вмешательством и при условии наличия достаточного опыта у хирурга не несет негативных последствий для состояния здоровья пациенток.

При исследовании особенностей грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения обнаружено, что женщины данной группы достоверно чаще прекращали грудное вскармливание до 3 месяцев жизни своих детей, а также в данной группе женщин грудное вскармливание реже продолжалось более 12 месяцев. Соответственно, период лактационной аменореи у этих женщин в сравнении с группой контроля был достоверно короче и овуляторные циклы возобновлялись раньше.

Исследование состояния органов репродуктивной системы спустя 2-3 года после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией не выявило статистически значимых отличий в толщине рубца, количестве рецидивов миомы матки и частоте спаечной болезни брюшины у женщин в зависимости от приема препаратов микронизированного прогестерона и дидрогестерона во время беременности. В целом, состояние репродуктивной системы в этой группе женщин не препятствовало возможности новой беременности.

Таким образом, беременным женщинам с миомой матки показан прием препаратов прогестерона в случае наличия симптомов угрозы прерывания беременности, а также одномоментная миомэктомия в случае абдоминального родоразрешения. На основе проведенных исследований разработана модель диагностики риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл. Полученные данные могут послужить основой для разработки

профилактических мер, направленных на оптимизацию ведения беременности и выбора тактики родоразрешения для улучшения перинатальных исходов и сохранения репродуктивной функции у женщин с миомой матки.

ВЫВОДЫ

1. В течение беременности более половины миоматозных узлов увеличиваются в объеме, причем темпы роста оказались наибольшими в первой половине гестации, в сроки до 20 недель.

2. Препараты прогестерона, которые применяются в терапии угрозы прерывания беременности, статистически значимо не влияют на объем миоматозных узлов в течение гестации и должны назначаться при условии наличия симптомов угрожающего аборта.

3. Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения не оказывает статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери, длительность госпитализации и показатели до- и послеоперационного уровня гемоглобина, однако кровопотеря более 1000 мл встречается при данном виде вмешательств чаще, чем при абдоминальном родоразрешении у женщин без миомы матки. Факторами риска интраоперационного кровотечения при миоме матки являются множественные миоматозные узлы, а также размер узлов более 5 см.

4. Установлено, что пролиферативная активность гладкомышечных клеток миомы матки во время беременности достоверно ниже, чем в пролиферативную фазу менструального цикла, однако в обоих случаях данный показатель не превышает 10%, что можно интерпретировать как низкий уровень пролиферативной активности. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов на момент родоразрешения также оказалась достоверно ниже, чем в пролиферативной фазе менструального цикла небеременных женщин.

5. Женщины с миомой матки после абдоминального родоразрешения реже кормят детей грудью, чаще завершают грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка. В целом, в данной группе женщин длительность грудного вскармливания достоверно меньше, чем у женщин контрольных групп, а менструальная функция у них восстанавливается раньше, что может способствовать сокращению интергенетического интервала и увеличивать перинатальный риск в течение последующей беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие миоматозных узлов любого размера не является показанием для прерывания беременности.

2. Беременным с миомой матки при возникновении симптомов угрозы прерывания беременности показано назначение микронизированного прогестерона в дозе до 400 мг в сутки, либо дидрогестерона в дозе 20-30 мг в сутки.

3. При наличии сочетанных показаний для абдоминального родоразрешения показана одномоментная миомэктомия. При наличии множественной миомы матки, а также узлов диаметром более 5 см риск кровотечения во время операции возрастает, что требует наличия условий для интраоперационной гемотрансфузии и аппаратной реинфузии крови. Женщинам с данными факторами риска возможно проведение аутоплазмодонорства в III триместре беременности.

4. При абдоминальном родоразрешении с одномоментной миомэктомией желательно удалять максимально возможное количество миоматозных узлов для профилактики повторных оперативных вмешательств по поводу миомы матки. Интраоперационно необходимо проводить профилактику спаечной болезни брюшины.

5. Женщинам с миомой матки, в том числе после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией, необходимо рекомендовать как можно более длительное грудное вскармливание с целью продления периода лактационной аменореи и профилактики пролиферативных заболеваний репродуктивной системы. Рекомендуемый интергенетический интервал - 24+9 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные тенденции миомэктомии / О.Д. Константинова, Е.А. Соловьева, Я.В. Гриценко [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2014. - № 3 (26). - С. 78-80.
2. Антропова, Е.Ю. Роль определения рецепторного статуса и васкуляризации лейомиомы матки в выборе метода лечения / Е.Ю. Антропова, Л.М. Тухватуллина // Медицинский альманах. – 2009. - № 4 (9). - С. 151-152.
3. Аржанова, О.Н. Современные тенденции ведения беременности и родов у женщин с миомой матки / О.Н. Аржанова, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 5. - С. 37-38
4. Беременность и миома матки / А.В. Козаченко, С.Н. Буянова, И.А. Краснова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 2 (8). - С. 61-65.
5. Беременность и роды у женщин с миомой матки / А.А. Классен, Я.В. Тяпаева, А.Е. Черемисин, А.А. Грудкин // Оренбургский медицинский вестник. - 2015. - Т. III, № 1 (9). - С. 12-15.
6. Бехбудова, Л.Х. Влияние мифепристона на экспрессию генов рецепторов стероидных гормонов в мононуклеарных клетках крови пациенток с миомой матки / Л.Х. Бехбудова, Е.Н. Карева // Российский иммунологический журнал. - 2014. - Т. 8. - № 3 (17). - С. 660-661.
7. Бурлев, В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. - 2007. - № 1. - С. 26–33.
8. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки / Ф.М. Есенева, О.Н. Шалаев, А.А. Оразмурадов [и др.] // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15. № 1-2. - С. 23-26.
9. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки / С.А. Петракова, С.Н. Буянова, М.В.

- Мгелиашвили [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - Т. 9, № 1. - С. 30-35.
10. Возможности реконструктивной хирургии матки в коррекции репродуктивной функции у пациенток с миомой матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т. 11, № 5. - С. 89-93.
 11. Дискуссионные вопросы периода лактации / О.Д. Руднева, М.Б. Хамошина, Н.И. Захарова, Е.В. Радзинская. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. — 20 с.
 12. Дифференцированный подход к органосохраняющему лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста / А.Н. Плеханов, Н.А. Татарова, Ю.С. Шишкина [и др.] // Гинекология. - 2015. - Т. 17. - № 2. - С. 70-73.
 13. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / В.Ф. Беженарь, Э.В. Комличенко, М.И. Ярмолинская [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 1. - С. 80-87.
 14. Кириллина, М.Л. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы / М.Л. Кириллина // Онкоурология. – 2011. – Т. 3, № 2. - С. 37-38.
 15. Клинико-анамнестические аспекты миомы матки / С.Г. Магакян, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, О.Б. Мамиев // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 63, № 2.3. - С. 366-371.
 16. Клинико-морфологические аспекты лейомиомы матки у молодых женщин / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, Н.И. Кондриков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 1. - С. 21-27.
 17. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н.А. Щукина, Е.Н. Шеина, И.В. Баринаева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т. 14. - № 5. - С. 28-31.

18. Клинико-морфологические особенности спаечного процесса у пациенток с миомой матки / Л.М. Кондратович, А.В. Козаченко, Е.А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 8. - С. 71-75.
19. Клинико-морфологические проявления и молекулярные механизмы формирования спаечного процесса у больных миомой матки / Л.В. Адамян, А.В. Козаченко, Л.М. Кондратович [и др.] // Проблемы репродукции. - 2014. № 3. - С. 36-40.
20. Клинический взгляд на дискуссионные вопросы патогенеза миомы матки и ее лечения глазами практического врача / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. - 2013. - № 10 (86). С. 135.
21. Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста / Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарёва, Е.Г. Шварёв, А.К. Аюпова // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2015. - Т. 11, № 4. - С. 71-75.
22. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М. Кондратович // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 5. - С. 36-40.
23. Консервативная терапия миомы матки перед лечением бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / Е.А. Девятова, К.А. Цатурова, Э.В. Вартамян [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 3. - С. 131-138.
24. Кузнецова, И.В. Миома матки и фертильность / И.В. Кузнецова, Л.В. Евсюкова // Гинекология. - 2016. - Т. 18, № 3. - С. 23-29.
25. Кулинич, С.И. К вопросу восстановления репродуктивной функции у молодых женщин после миомэктомии / С.И. Кулинич, О.И. Бурлакова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - № 6.
26. Лечение железодефицитной анемии на этапе предоперационной подготовки пациенток с миомой матки / Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский, Е.В. Стрельникова [и др.] // Медицинский совет. - 2015. - № XX. - С. 82-85.

27. Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л.Х. Джемлиханова, Д.А. Ниаури, З.К. Абдулкадырова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 6. - С. 79-87.
28. Миома матки у женщин репродуктивного возраста / П.Н. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Н.П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. - 2015. - № 10 (106). - С. 153.
29. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский [и др.]. - М., 2010. – С. 6-9, 19-27.
30. Миома матки: этиопатогенез, течение беременности и родов / Л.Ф. Можейко, И.А. Гузей, К.В. Белонович [и др.] // Охрана материнства и детства. - 2014. - № 1 (23). - С. 99-103.
31. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация / С.Н. Буянова, Л.С. Логутова, Н.А. Щукина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т. 13, № 2. - С. 95-100.
32. Миомэктомия во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. Клинический случай / С.Н. Буянова, С.А. Гукасян, Н.В. Юдина [и др.] // РМЖ. - 2014. - Т. 22, № 19. - С. 1428-1430.
33. Молекулярная характеристика миомы тела матки по экспрессии генов стероидных рецепторов, STS, SULT и PTEN / С.В. Шрамко, А.С. Лещенко, Е.П. Хвостова [и др.] // Молекулярная медицина. - 2013. - № 6. - С. 39-43.
34. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья) / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Л.С. Логутова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15, № 3. - С. 4-8.

35. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции / И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова, Н.А. Илизарова, А.А. Галеев // Доктор.Ру. - 2016. - № 8-9 (125-126). - С. 32-37.
36. Озерская, И.А. Изменения гемодинамики матки, пораженной миомой, у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. - 2014. - № 1. - С. 70-80.
37. Озерская, И.А. Оценка изменения полости матки у больных миомой / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2013. - № 6. - С. 40-45.
38. Органосберегающее хирургическое лечение миомы матки во время беременности / З.Д. Каримов, Г.И. Ниязматова, Б.С. Абдикулов [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 6. - С. 31-33.
39. Особенности влияния миомы матки на роды и послеродовый период / Е.А. Федорченко, А.Д. Чеканова, А.Е. Волков [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2014. - № 3. - С. 45-48.
40. Особенности влияния миомы матки на течение беременности / А.Е. Самсонов, А.Н. Рымашевский, А.Е. Волков, Л.А. Терехина // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16. - № 2-1 (62). - С. 205-207.
41. Особенности родоразрешения женщин с миомой матки / Л.С. Гуляева, Н.Н. Рубахова, Е.Р. Капустина [и др.] // Медицинский журнал. - 2014. - № 3 (49). - С. 116-118.
42. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки / Л.Д. Эгамбердиева, Н.И. Тухватшина, Л.М. Мухаметзянова [и др.] // Практическая медицина. - 2017. - № 8 (109). - С. 190-193.
43. Показания к миомэктомии при планировании беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщин / М.В. Мгелиашвили, С.Н. Буянова, С.А. Петракова, Н.В. Пучкова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 10, № 5. - С. 60-64.

44. Попова, А.Х. Маркеры обмена соединительной ткани в диагностике и оценке интенсивности роста миомы матки / А.Х. Попова, С.Н. Лунева // Клинико-лабораторный консилиум. - 2013. - № 2-3 (46). - С. 54-57.
45. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 4. - С. 61-67.
46. Радзинский, В.Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века / В.Е. Радзинский, М.П. Архипова // Медицинский совет. - 2014. - № 9. - С. 30-33.
47. Результаты оперативной активности в современном акушерстве / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 2. - С. 53-58.
48. Результаты оценки распространенности и длительности грудного вскармливания в Чеченской Республике и Республике Ингушетия / Л.В. Абольян, П.М. Евлоева, Е.И. Бартенева // Вопросы детской диетологии. - 2013. - Т. 11., № 3. - С. 32-38.
49. Сафарова, С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста / С.М. Сафарова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 1. - С. 27-31.
50. Сидорова, И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) / И.С. Сидорова // Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / под ред. И.С. Сидоровой. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - С. 5-66.
51. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2012. - Т. 6, № 4.

- 52.Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42-48.
- 53.Современные возможности диагностики состоятельности рубца на матке после выполнения органосберегающих операций / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, Н.В. Пучкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т. 14, № 2. - С. 94-100.
- 54.Согоян, Н.С. Генетические механизмы развития миомы матки / Н.С. Согоян, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22. -№ 1. - С. 28-34.
- 55.Структура показателей здоровья детей первого года жизни в зависимости от вскармливания / Л.В. Яковлева, А.А. Латыпова, В.Р. Башаров, Л.Р. Нургалиева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. - Т. 9. -, № 3. - С. 8-10.
- 56.Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, Е.Н. Шеина // РМЖ. - 2015. - Т. 23, № 1. - С. 3-5.
- 57.Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки / О.В. Кичигин, И.М. Арестова, Ю.В. Занько [и др.] // Охрана материнства и детства. - 2013. - № 2 (22). - С. 36-41.
- 58.Хирургические аспекты лечения миомы матки / А.М. Зиганшин, С.Ф. Насырова, Е.В. Кулавский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6-0. - С. 234.
- 59.Хирургическое лечение больных с миомой матки / Д.А. Каробекова, Ш.Х. Рахматулова, Ч.Б. Сафаров [и др.] // Вестник Авиценны. - 2014. - № 2 (59). - С. 79-83.
- 60.Хорольский, В.А. Клинико-анамнестические особенности женщин с миомой матки, планирующих беременность после миомэктомии / В.А. Хорольский // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15, № 1-2. - С. 20-22.

- 61.Хорольский, В.А. Обоснование выполнения миомэктомии у женщин с infertility, ассоциированной с миомой матки / В.А. Хорольский // Практическая медицина. - 2016. - № 1 (93). - С. 91-94.
- 62.Цхай, В.Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием / В.Б. Цхай, Е.А. Штох // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - Т. 8, № 4. - С. 42-47.
- 63.Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы) / М.А. Феофилова, Е.И. Томарева, Д.В. Евдокимова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - Т. 24. - № 4. - С. 249-260.
- 64.Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки / В.Ф. Беженарь, И.Ю. Коган, А.К. Долинский, М.Г. Чмаро // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. LXI, № 4. - С. 113-118.
- 65.Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы) / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, В.В. Коренная, К.Н. Кайибханова // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 60-64.
- 66.A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment / D. Baird, Q. Harmon, K. Upson [et al.] // J. Women's Health. - 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 907-915.
- 67.Acute complications of fibroids / S. Gupta [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 609-17.
68. At times, myomectomy is mandatory to effect delivery / R. Mahendru, P.K. Sekhon, G. Gaba, S. Yadav // Ann. Surg. Innov. Res. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 9.
- 69.Case series: Pregnancy Outcome in Patients with Uterine Fibroids / B.H. Radhika, K. Naik, S. Shreelatha, H. Vana // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 10. – P. QR01-4.

70. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon, G.P. Flake, A.B. Moore [et al.] // *Virchows Arch.* - 2002. - Vol. 441. - P. 53–62.
71. Cesarean myomectomy in modern obstetrics: More light and fewer shadows / R. Sparić, S. Kadija, A. Stefanović [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43, № 5. – P. 798-804.
72. Changes in PGRMC1, a potential progesterone receptor, in human myometrium during pregnancy and labour at term and preterm / W. Wu, S.Q. Shi, H.J. Huang [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2011. - Vol. 17, № 4. – P. 233-42.
73. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360, № 9328. - P. 187–195.
74. Contemporary management of fibroids in pregnancy / H.J. Lee, E.R. Norwitz, J. Shaw [et al.] // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 20-7.
75. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution / M.B. Moravek [et al.] // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 276-83.
76. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 / P. Stratton, E.D. Levens, B. Hartog [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 2035–41.
77. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A.E. Commandeur, A.K. Styer, J.M. Teixeira [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 593-615.
78. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // *BJOG.* - 2017. - Vol. 124, № 10. – P. 1501-1512

79. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L.A. Wise [et al.] // Clin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 2-24.
80. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli // A. Int. J. Fertil. Steril. – 2016. – Jan-Mar; Vol. 9, № (4). – P. 424-35.
81. Estrogen and progesterone play pivotal roles in endothelial progenitor cell proliferation / Y. Matsubara [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2012. - № 10. – P. 2
82. Estrogen maintains myometrial tumors in a lymphangi leiomyomatosis model / H. Prizant, M. Taya, I. Lerman [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2016. - Vol. 23, № 4. – P. 265-80.
83. Estrogen receptor alpha (ER α) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to matched myometrium / T.L. Hermon, A.B. Moore, L. Yu [et al.] // Virchows Arch. – 2008. - Vol. 453, № 6. – P. 557–569.
84. Estrogen receptor-a and B expression in microvascular endothelial cells and smooth muscle cells of myometrium and leiomyoma / C.E. Cargett, K. Bucak, M. Zaitseva [et al.] // Mol. Hum. Reprod. - 2002. – № 8. – P. 770-775
85. Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels / F. Amant, E. Huys, A. Geurts-Moespot [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. - 2003. – № 10. – P. 105-109
86. Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University hospital / D. Borja de Mozota, P. Kadhel, E. Janky // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289. – P. 681–686.
87. Fibroid in pregnancy: characteristics, complications, and management / A. Zaima [et al.] // Postgrad Med. J. – 2011. – Vol. 87, № 1034. – P. 819-28.
88. Fibroid tumors are not a risk factor for adverse outcomes in twin pregnancies / M.J. Stout, A.O. Odibo, A.L. Shanks [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208, № 1. – P. 68.

89. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / P.C. Klatsky, N.D. Tran, A.B. Caughey [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 357. – P. e66.
90. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy / P. Desai [et al.] // *J. Gynecol. Endosc. Surg.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 36-42.
91. Histopathological and Digital Morphometrical Evaluation of Uterine Leiomyoma in Brazilian Women / A.P. da Silva, A.L. de Mello, E.R. Dos Santos [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* - 2016. - 2016. – P. 2968410.
92. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms / V. Sarais, G.C. Cermisoni, M. Schimberni [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. pii: E2014.
93. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 73-83
94. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2008. – Vol. 22. – P. 571–88
95. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study / Y.H. Chen, H.C. Lin, S.F. Chen, H.C. Lin // *Hum. Reprod.* - 2009. – Vol. 24. – P. 3049–56.
96. Laparoscopic myomectomy at 25 weeks of pregnancy: case report / F. Fanfani, C. Rossitto, A. Fagotti [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* - 2010. – Vol. 17. – P. 91.
97. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery / P. Vergani P, A. Locatelli A, A. Ghidini A, [et al.]. // *Obstet. Gynecol.* - 2007. – Vol. 109. – P. 410e14.
98. Lecture at Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine in Atlanta, GA. 2009 / W.H. Parker [et al.].
<http://www.fibroidsecondopinion.com/fibroids-and-pregnancy>.

99. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances / G. Levy, M.J. Hill, S. Beall [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. 703-12.
100. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes / M.J. Stout, A.O. Odibo, A.S. Graseck [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2010. – Vol. 116. – P. 1056–63.
101. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis / A.C. Sundermann, D.R. Velez Edwards, M.J. Bray [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 130, № 5. – P. 1065-1072.
102. Management of fibroids in perimenopausal women / S.R. Giannubilo, A. Ciavattini, F. Petraglia [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 416-21.
103. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies / M. Ezzati, J.M. Norian, J.H. Segars [et al.] // Womens Health (Lond). – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 413-21.
104. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation / S. Ning [et al.] // J. Biomed. Res. - 2014. - Vol. 28, № 1. - P. 40–4
105. Myomectomy at caesarean section: descriptive study of clinical outcome in a tropical setting / A.A. Gbadebo, A.A. Charles, O. Austin [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 7-9.
106. Myomectomy during Cesarean Birth in Fibroid-Endemic, Low-Resource Settings / J.O. Awoleke [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 630-5.
107. Myomectomy during Cesarean Birth in Fibroid-Endemic, Low-Resource Settings / J. Awoleke [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2013. – 2013. - P. 1-6.
108. Myomectomy during caesarean: a retrospective evaluation of 16 cases / A. Incebiyik, N.G. Hilali, A. Camuzcuoglu [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289. – P. 569–573.

109. Myomectomy during cesarean delivery / D. Song, W. Zhang, M. Chames, J. Guo // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 121, № 3. – P.208-213.
110. Myomectomy during second trimester pregnancy: a case report / P. Isabu, J. Eigbefoh, F. Okogbo [et al.] // *Niger Postgrad Med. J.* – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 324-6.
111. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes / A. Ciavattini, N. Clemente, G. DelliCarpini [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 28, №4. – P. 484-488.
112. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata / G.I. Qidwai, A.B. Caughey, A.F. Jacoby [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2006. – Vol. 107. – P. 376.
113. Outcomes after cesarean myomectomy versus cesarean alone among pregnant women with uterine leiomyomas/ H.Topçu, C.İskender, H. Timur [et al.] // *Int. J.Gynecol. Obstet.* - 2015. – Vol. 130, №3. – P. 244-246.
114. Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in southern China / D. Su, M. Pasalich, A.H. Lee, C.W. Binns // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2013. - Vol. 97, № 2. - P. 354–359.
115. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* - 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 1-12.
116. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI / G. Nakai, T. Yamada, T. Hamada [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2017. – Vol. 42, № 7. – P. 1825-1831.
117. Perioperative Complications of Cesarean Delivery Myomectomy: A Meta-analysis / V. Perquialiotis, I. Sinanidis, I. E. Louloudis [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* - 2017. – Vol. 130, № 6. – P. 1295–1303.
118. Postpartum factors and natural fibroid regression / S.K. Laughlin, K.E. Hartmann, D.D. Baird [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 6. – P. 496.

119. Pregnancy-related changes in the - size of uterine leiomyomas / R. Neiger, J.D. Sonek, C.S. Croom, G. Ventolini // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51. – P. 671–4.
120. Pregnancy-related fibroid reduction / S.K. Laughlin, A.H. Herring, D.A. Savitz [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2421-3.
121. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 11. - CD000547.
122. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study / S.K. Laughlin, D.D. Baird, D.A. Savitz [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 630-5.
123. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V.A. Serna [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 2433–42.
124. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology / M.M. McWilliams, V.M. Chennathukuzhi [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2017. - Vol. 35, № 2. – P. 181-189.
125. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study / L.A. Wise, J.R. Palmer, B.L. Harlow [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 159. – P. 113–23
126. Risk factors for complications in patients undergoing myomectomy at the time of cesarean section / Y.S. Kim, S.D. Choi, D.H. Bae [et al.] // J.Obstet.Gynaecol.Res.- 2010. – Vol. 36, №3. – P. 550–4.
127. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel, S. Elguero, S. Thakore [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2015. - Vol. 21, № 2. – P. 155-73.
128. Safety of cesarean myomectomy / B.J. Park [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 906-11.

129. Self-report versus ultrasound measurement of uterine fibroid status / S.L. Myers, D.D. Baird, A.F. Olshan [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 285-93.
130. Successful Myomectomy during Cesarean Section: Case Report & Literature Review / F. Ghaemmaghami, M. Karimi-Zarchi, M. Gharebaghian, T. Kermani // Int. J. Biomed. Sci. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 119-121.
131. Surgical and Conservative Management of Symptomatic Leiomyomas during Pregnancy: a Retrospective Pilot Study / R. Rothmund, F.A. Taran, B. Boer [et al.] // GeburtshilfeFrauenheilkd. – 2013. – Bd. 73, № 4. – P. 330-334.
132. Surgical management of postpartum haemorrhage: survey of French obstetricians / P.E. Bouet, S. Brun, H. Madar [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – P. 30342
133. The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI / N. Takahashi, O. Yoshino, O. Hiraike [et al.] // Springerplus. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1907.
134. The benefit of myomectomy in women aged 40 years and above: Experience in an urban teaching hospital in Nigeria / J.Y. Obed, B. Bako, S. Kadas [et al.] // Niger. Med. J. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 158–162.
135. The effect of uterine leiomyoma on the risk of malpresentation and cesarean: a meta-analysis / E. Jenabi [et al.] // J. Maternal-Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 87-92.
136. The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of female infertility: facts, views and vision / J. Bosteels, S. Weyers, C. Mathieu [et al.] // Facts Views Vis. Obgyn. - 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 232-52.
137. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States / E.R. Cardozo, A.D. Clark, N.K. Banks [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206, № 3. – P. 211
138. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suci, O. Toader [et al.] // J. Med. Life. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39-45.

139. The evaluation of myomectomies performed during cesarean section in our clinic / K. Celal [et al.] // Niger. Med. J. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 186-8.
140. The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue / H.M. Eltoukhi, M.N. Modi, M. Weston [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 194-9.
141. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes / H. Cook, M. Ezzati, J.H. Segars, K. McCarthy // Minerva Ginecol. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 225-36.
142. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / S.H. Saravelos, J. Yan, H. Rehmani, T.C. Li // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 12. – P. 3274-9.
143. The rapid growth of fibroids during early pregnancy / L. Benaglia, L. Cardellicchio, F. Filippi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e85933.
144. The Relationship between Total Fibroid Burden and First Trimester Bleeding and Pain / K.A. Michels, K.E. Hartmann, K.R. Archer [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 115-23.
145. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J.J. Kim [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. – 2012. – Vol. 358, № 2. – P. 223-31.
146. The surgical outcome of intracapsular cesarean myomectomy. A match control study / A. Tinelli, A. Malvasi, O.A. Mynbaev [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 66–71.
147. Thiophene-core estrogen receptor ligands having superagonist activity / J. Min, P. Wang, S. Srinivasan [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, № 8. – P. 3346-66.
148. Updated approaches for management of uterine fibroids / A. Mas, M. Tarazona, J. Dasí Carrasco [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2017. – № 9. – P. 607-617.
149. Uterine artery occlusion and myomectomy for treatment of pregnant women with uterine leiomyomas who are undergoing cesarean section / J.Y. Lin, W.L.

- Lee, P.H. Wang [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. - 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 284–90
150. Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas / M. Nishino, K. Togashi, A. Nakai [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2005. – Vol. 53. – P. 142.
151. Uterine fibroids affect pregnancy outcome in women over 30 years old: role of other risk factors / N. Conti, C. Tosti, S. Pinzauti [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 584-7.
152. Uterine fibroids: current perspectives / A.T. Khan, M. Shehmar, J.K. Gupta [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2014. - № 6. – P. 95-114.
153. Uterine fibroids: risk of recurrence after myomectomy in a Nigerian population / J.Y. Obed, B. Bako, J.D. Usman [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 283, № 2. – P. 311-5.
154. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options / M.S. Islam, O. Protic, S.R. Giannubilo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 921-34.
155. Uterine leiomyomas during pregnancy and its impact on obstetric outcome / F. Morgan Ortiz, B. Piña Romero, E. ElorriagaGarcía [et al.] // J. Ginecol. Obstet. Mex. – 2011. – Vol. 79, № 8. – P. 467-73.
156. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition / S.K. Laughlin [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117, № 2 Pt. 1. – P. 396-403.
157. Uterine leiomyomata and cesarean birth risk: a prospective cohort with standardized imaging / K.A. Michels, D.R. Velez Edwards, D.D. Baird [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 122-6.
158. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study / A. De Vivo, A. Mancuso, A. Giacobbe [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 361-365.

159. Utility of First Trimester Ultrasonography before 11 Weeks of Gestation: A Retrospective Study / S. Celen, N. Dover, B. Seckin [et al.] // ISRN Obstet. Gynecol. – 2012. – 2012. – P. 308759.
160. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? / A.O. Hammoud, R. Asaad, J. Berman [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2006. – Vol. 13. – P. 386–90.
161. What do we know about what happens to myometrial function as women age? / S. Arrowsmith, H. Robinson, K. Noble, S. Wray // J. Muscle Res. Cell Motil. – 2012. – Vol. 33, № 3-4. – P. 209-17.