

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛЕБЕДЕВА ЯНИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА В
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Молчанов Олег Леонидович

Санкт-Петербург — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	24
1.1. Определение, эпидемиология и классификация миомы матки	24
1.2. Этиология, патогенез и факторы риска развития миомы матки	30
1.3. Методы лечения миомы матки	33
1.3.1. Оперативное лечение.....	34
1.3.2. Консервативное (медикаментозное) лечение.....	35
1.4. Применение антагонистов прогестероновых рецепторов в гинекологической практике	38
1.4.1. Применение антагонистов прогестероновых рецепторов для лечения миомы матки.....	39
1.5. Применение антагонистов прогестероновых рецепторов при экстрагенитальной патологии	42
1.6. Качество жизни пациенток с миомой матки	43
1.7. Заключение.....	44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП.....	46
2.1. Возрастные и социальные характеристики обследованных групп	46
2.2. Характеристика наследственного анамнеза обследованных групп	49
2.3. Сравнительная характеристика жалоб пациенток обследованных групп	50
2.4. Анализ показателей репродуктивного и гинекологического анамнеза пациенток обследованных групп	52
2.5. Анамнестические особенности результатов лечения миомы матки у пациенток обследованных групп	56

2.6. Сопутствующая экстрагенитальная патология у пациенток обследованных групп.....	58
2.7. Характеристика показателей гормонального статуса и овариального резерва пациенток обследованных групп	60
2.8. Степень выраженности признаков анемического синдрома у пациенток обследованных групп.....	63
2.9. Эхографическая характеристика пациенток обследованных групп до лечения	64
2.9.1. Эхографическая характеристика линейных размеров и объема матки у пациенток обследованных групп до лечения	64
2.9.2. Эхографическая характеристика линейных размеров и объема доминантного миоматозного узла у пациенток обследованных групп.....	65
2.9.3. Эхографическая характеристика кровотока в доминантном миоматозном узле у пациенток обследованных групп до лечения.....	66
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	70
3.1. Оценка динамики характеристик менструального цикла у пациенток с миомой матки после проведенного лечения	70
3.2. Динамика концентрации гонадотропных гормонов гипофиза, пролактина, эстрадиола, прогестерона в ближайший и отдаленный периоды наблюдения	74
3.2.1. Характеристика гонадотропной и пролактинергической функции гипофиза у пациенток обследованных групп в ближайший и отдаленный периоды наблюдения	74
3.2.2. Характеристика концентрации эстрадиола и прогестерона у пациенток обследованных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения	77

3.3. Характеристика показателей овариального резерва у пациенток с миомой матки в ближайший и отдаленный периоды после лечения	79
3.4. Оценка динамики признаков анемического синдрома у пациенток обследованных групп в ближайший и отдаленный периоды после лечения	81
3.5. Оценка эхографических показателей исследования матки и доминантного миоматозного узла после лечения в ближайший и отдаленный период наблюдения	83
3.5.1. Результаты исследования динамики линейных размеров и объема матки у пациенток оперированных групп.....	83
3.5.2. Результаты исследования линейных размеров и объема матки, объема и кровотока доминантного миоматозного узла у пациенток после консервативного лечения с применением ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды наблюдения	Ошибка! Закладка не существует.
3.5.2.1. Результаты исследования динамики объема миоматозного узла в группе монолечения рецепторов с применением ГЭДон в зависимости от исходного объема узла.....	88
3.5.2.2. Оценка характера кровотока в доминантном миоматозном узле после лечения рецепторов с применением ГЭДон	90
3.6. Оценка частоты рецидива миомы матки у пациенток оперированных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения	92
3.7. Результаты оценки качества жизни пациенток с миомой матки после проведенного лечения.....	93
3.8. Частота наступления беременностей в течение года и их исходов у пациенток сопоставляемых групп после лечения.....	95
3.9. Оценка частоты побочных явлений на фоне терапии ГЭДон у пациенток групп оперативного лечения с последующей адъювантной терапией и монолечения	96

3.10.Алгоритм индивидуального подхода к выбору метода прегравидарной подготовки больных с миомой матки	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миома матки — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста. Согласно современным эпидемиологическим данным в индустриально развитых странах миома матки встречается у - 20-30 % женщин, достигших детородного возраста. По поводу клинически выраженной миомы матки производится до 30 % оперативных вмешательств в гинекологии [36, 37, 47, 49].

Основным методом лечения миомы матки остается хирургическое вмешательство, при этом широко используются радикальные нарушающие целостность органа и органосохраняющие операции. Подобная лечебная стратегия не обеспечивает полноценной послеоперационной адаптации женщины. Именно по этой причине разработка органосохраняющих методов лечения больных с миомой матки является актуальной задачей в современной гинекологической практике.

Актуальность проблемы лечения миомы матки обусловлена широкой ее распространенностью, значительным влиянием на качество жизни пациенток, увеличением частоты появления с возрастом и очевидным снижением нижней возрастной границы [46, 52]. Средний возраст пациенток с первично выявленной миомой матки в настоящее время составляет 32,8 года [134, 156]. Опухоль все чаще стала диагностироваться в молодом возрасте, при этом в социуме наблюдается тенденция планирования беременности в более позднем репродуктивном периоде.

«Омоложение» миомы матки, планирование беременности в возрасте старше 30-35 лет делают проблему миомы матки в аспекте сохранения репродуктивного здоровья женщин особенно актуальной.

Миома матки и последствия ее оперативного лечения играют значимую роль в общем снижении фертильности. Почти у 40 % пациенток с множественными миомами наблюдается бесплодие [40].

Беременность на фоне миомы матки часто осложняется угрозой прерывания, отслойкой плаценты, фетоплацентарной недостаточностью, а во время родов высок риск нарушения сократительной деятельности матки и кровотечений [152].

По данным статистических отчетов США, миома является основной причиной операций у 38,1 % женщин в возрасте от 18 до 40 лет и у 67 % – в возрасте старше 45 лет [101]. Проведение органосохраняющих операций даже лапароскопическим доступом часто сопряжено с высоким интраоперационным риском кровотечения, риском спаечного процесса, рецидива миоматозных узлов в течение последующих лет. Именно по этой причине и с целью минимизации травматизации и снижения риска осложнений во время и после оперативного вмешательства возникает необходимость комплексного подхода с использованием лекарственных средств.

Актуальность данного комплексного подхода определяется и тем, что планирование беременности в гораздо более позднем возрасте требует замены привычного наблюдения активной терапией, позволяющей затормозить прогрессирование заболевания, уменьшить частоту рецидивов и создать условия для благоприятного течения беременности и успешного родоразрешения.

Наиболее распространенным методом лечения миомы является гистерэктомия, препятствующая реализации репродуктивной функции [19]. Каждая пятая пациентка после консервативно-пластической операции по удалению миоматозных узлов через несколько лет нуждается в повторном хирургическом вмешательстве [51].

В последнее время одним из приоритетных направлений становится органосохраняющее лечение миомы матки, в том числе и с использованием фармацевтических препаратов [48]. В соответствие с этой тенденцией важным аргументом при выборе между гистерэктомией и органосохраняющими методами является размер миоматозных узлов.

В России зарегистрированы несколько эффективных лекарственных средств для лечения миомы матки. Наиболее перспективным является антагонист

рецепторов прогестерона – (11-бета, 17 бета)-11-[4-(диметиламино)фенил]-17-гидрокси-17-(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он (ГЭДон) [16, 41, 42, 43, 44, 58, 114].

Степень разработанности темы

В настоящее время сохранение репродуктивного здоровья у пациенток с миомой матки становится одной из наиболее приоритетных задач для врачей акушеров - гинекологов. На данный момент нет однозначного ответа на вопрос об эффективности того или иного метода лечения в аспекте сохранения репродуктивного потенциала.

В современной гинекологической практике «золотым стандартом» считается лапароскопическая консервативная миомэктомия. Однако, данный вид оперативного вмешательства хоть и является органосберегающим, но в большинстве случаев не является оптимальным, поскольку не решает проблем рецидивирования заболевания, сопряжен с рядом осложнений, как со стороны непосредственно оперативного вмешательства (риски интра- и постоперационных осложнений, наркоза, кровотечений, формирования рубца на матке), так и со стороны психологического состояния женщины в последующем определяющего показатели качества жизни.

Проблема лечения миомы матки с точки зрения сохранения репродуктивного здоровья и возможности реализации репродуктивных планов требует изменить вектор принятия клинических решений в сторону поиска щадящих, но высокоэффективных методик.

Отсутствие общепринятых и утвержденных стандартов по прегравидарной подготовке женщин с миомой матки требует проведения исследований, создающих базу для их разработки.

Настоящее исследование направлено на оценку клинической эффективности схем лечения миомы матки с применением антагонистов рецепторов прогестерона в когорте женщин репродуктивного возраста в рамках программы прегравидарной подготовки. Критериями эффективности схем лечения явились: частота рецидивов заболевания, влияние на показатели,

характеризующие состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, овариального резерва и характеристики качества жизни.

Заключительным этапом исследования явилась разработка алгоритма прегравидарной подготовки женщин с миомой матки с применением антагонистов рецепторов прогестерона.

Цель исследования

Оценить эффективность антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон) в программах прегравидарной подготовки женщин с миомой матки.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность медикаментозной терапии ГЭДон в качестве монолечения в сравнении с адъювантной терапией после лапароскопической (ЛС) миомэктомии.

2. Уточнить частоту рецидива миомы матки после проведения ЛС - миомэктомии в сравнении с комбинированным лечением ЛС - миомэктомии и адъювантной терапией ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды наблюдения.

3. Оценить функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и состояние овариального резерва у женщин с миомой матки до и после лечения ГЭДон в качестве основного компонента лечения в сравнении с адъювантной терапией ГЭДон после ЛС - миомэктомии и ЛС - миомэктомией без последующей терапии.

4. Провести оценку качества жизни пациенток с миомой матки после медикаментозной терапии ГЭДон в качестве основного компонента лечения в сравнении с адъювантной терапией ГЭДон и ЛС - миомэктомией.

5. Оценить отдалённые результаты с позиций сохранения репродуктивной функции при применении медикаментозной терапии ГЭДон в качестве основного компонента лечения, ЛС- миомэктомии, адъювантной терапией ГЭДон с ЛС - миомэктомией.

6. На основании полученных результатов исследования предложить алгоритм индивидуального подхода к выбору метода прегравидарной подготовки больных с миомой матки.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведена сравнительная оценка показателей репродуктивного здоровья больных с миомой матки до и через год после лечения, получавших медикаментозную терапию ГЭДон в качестве монотерапии, в сравнении с пациентками, которые получали ГЭДон после органосохраняющей операции на матке и подвергшихся ЛС - миомэктомии без последующего противорецидивного лечения.

2. В качестве показателей репродуктивного здоровья уточнены состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, овариальный резерв и перспективы реализации репродуктивной функции при применении ГЭДон в схемах лечения миомы матки.

3. Впервые получены данные об эффективности и приемлемости для пациенток монотерапии ГЭДон и в сочетании с оперативным лечением в программах прегравидарной подготовки.

4. На основании полученных данных впервые разработан алгоритм прегравидарной подготовки больных миомой матки с применением различных режимов приема ГЭДон и определено место медикаментозного лечения с применением ГЭДон в прегравидарной подготовке больных с миомой матки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили обосновать и внедрить для практического использования методику прегравидарной подготовки женщин с миомой матки с позиций персонифицированного подхода, позволяющих пролонгировать период безоперационного наблюдения и снизить частоту рецидивов заболевания, тем самым оптимизируя прегравидарную подготовку и способствуя достижению беременности. Проведена оценка функциональной

активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и состояния овариального резерва у женщин с миомой матки до и после лечения с применением ГЭДон. Оценены отдаленные результаты лечения и частота наступления беременности у женщин с миомой матки с применением ГЭДон. Разработан практический алгоритм прегравидарной подготовки женщин с миомой матки с применением антагонистов прогестероновых рецепторов.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование проведено в период с августа 2016 по июль 2018 гг. на базе амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (гл. врач - д.м.н., заслуженный врач России Ю.Н. Федотов), лаборатории Северо-Западного центра доказательной медицины г. Санкт-Петербург (зав. лаборатории - Гринжола Е.Н.).

Научно-статистическая программа исследования включала в себя сбор анамнестических и клинических данных, разработку критериев включения, исключения пациенток из исследования, регистрацию данных медицинской документации в виде создания массива данных, статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение полученных результатов.

В данное исследование в соответствии с целью и задачами были включены 117 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, которые находились под динамическим наблюдением. Диагноз миома матки подтвержден эхографическим (в группе консервативного лечения) и гистологическим методами (в группах оперативного лечения).

Для определения критериев включения и исключения у всех пациенток изучали анамнестические и объективные данные: наследственный анамнез, перенесенные заболевания, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, определяли особенности и характер менструальной и репродуктивной функции. Проведены инструментальные и лабораторные исследования в необходимом объеме. По показаниям пациентки консультированы

смежными специалистами. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование

Критериями включения были: возраст пациенток 20 - 39 лет, наличие одиночных или множественных миоматозных узлов различной локализации размерами не более 6 см (по данным эхографии органов малого таза), нереализованные репродуктивные планы, не отягощенный соматический анамнез, отсутствие противопоказаний к назначению ГЭДон.

Критерии исключения

Критериями исключения были: субмукозная и субсерозная локализации миоматозных узлов (тип 0, тип 1, тип 7,8 по классификации FIGO), мужской фактор бесплодия, нейроэндокринные, иммунологические, тромбофилические причины бесплодия, аномалии гениталий, острые воспалительные заболевания органов малого таза, ановуляторный менструальный цикл, эндометриоз, сочетанная патология матки, наличие заболеваний, являющихся противопоказанием для вынашивания беременности, тяжелая экстрагенитальная патология, проводимое ранее лечение миомы матки в последние 6 месяцев (до начала исследования), наличие аллергической реакции на ГЭДон, отказ от участия в исследовании.

На основании данных проведенных диагностических мероприятий, соответствия критериям включения и исключения в соответствии с наличием показаний к оперативному лечению или возможностью проведения консервативного лечения миомы матки все пациентки были разделены на 3 группы:

Группа I - 38 пациенток, которым выполнено оперативное лечение - ЛС - миомэктомия без последующей противорецидивной медикаментозной терапии;

Группа II - 43 пациентки, которые получали ГЭДон в дозе 50 мг ежедневно с 2-го дня менструального цикла в течение 3 месяцев в качестве противорецидивной терапии после оперативного лечения ЛС - миомэктомии;

Группа III - 36 пациенток, которые получали ГЭДон в дозе 50 мг ежедневно с 2-го дня менструального цикла в течение 3 месяцев в качестве основного компонента лечения.

В исследование были включены пациентки с одиночными и множественными миоматозными узлами (2 и более), максимальным линейным размером доминантного узла до 6 см. Локализация узлов была интрамуральная, интрамурально-субмукозная, интрамурально-субсерозная (типы 2-5, 6 по классификации FIGO, 2011).

Обоснованием для выполнения миомэктомии был быстрый рост миоматозных узлов, длительные аномальные маточные кровотечения, не поддающиеся коррекции, категорический отказ пациенток от консервативной терапии. Пациентки в полной мере были проинформированы о всех известных преимуществах, недостатках и различиях между предложенными вариантами лечения.

Пациенткам группы монолечения проводилась медикаментозная терапия с применением антагониста рецепторов прогестерона - ГЭДон. Показания к применению - лечение миомы матки. Все пациентки, получавшие ГЭДон в исследовании, принимали препарат согласно режиму, прописанному в инструкции к лекарственному средству. В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн исследования (рисунок 1).

Дизайн исследования

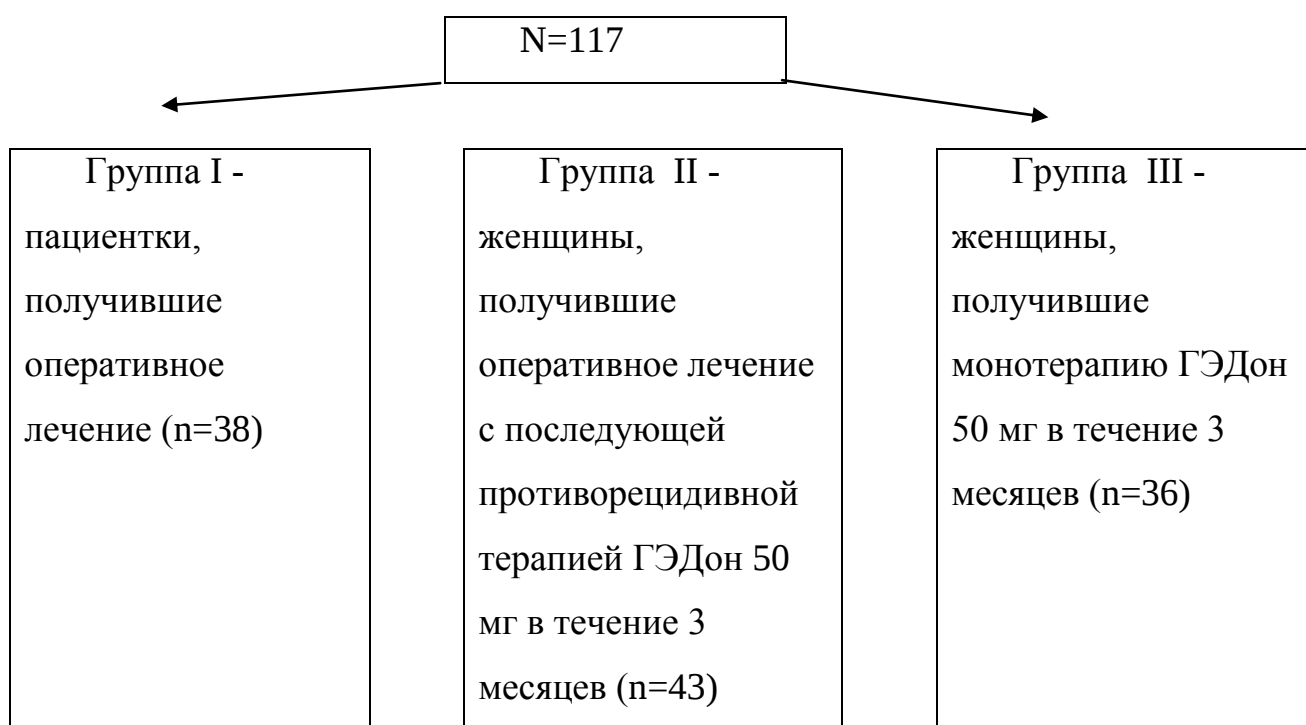


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критериями оценки эффективности лечения являлись: уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение объема менструальной кровопотери, уменьшение размеров и объёма матки и миоматозных узлов, изменение характеристики кровотока в миоматозных узлах по сравнению с исходными показателями (на основании данных эхографических исследований органов малого таза, проводившихся в контрольных точках наблюдения). Частота встречаемости неблагоприятных явлений на фоне проводимого лечения ГЭДон (по данным опроса пациенток) фиксировалась на каждом визите. Также проводилась оценка качества жизни пациенток. Критерии оценки эффективности проводимого лечения оценивались на каждом контрольном визите.

Применяли клинические, лабораторные, инструментальные методики. Для верификации полученных результатов использовали метод статистической обработки данных. Все участники исследования дали свое согласие на участие, закрепленное подписанием информированного согласия.

Всем пациенткам в исследовании проведен комплекс лабораторных и инструментальных диагностических мероприятий. Проводились лабораторные исследования показателей венозной крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, доплерографическое исследование кровотока в миоматозных узлах. У 81 пациентки проведено оперативное лечение миомы матки – ЛС - миомэктомия, 43 из них выполнено оперативное лечение с последующим назначением медикаментозной терапии.

Пациентки были опрошены в соответствии с визуальной аналоговой шкалой боли (Приложение 1), графической шкалой оценки менструальной кровопотери (Приложение 2, 3) и заполняли анкеты качества жизни SF- 36 (Приложение 4).

Клинические методы обследования

Для определения особенностей менструального цикла, репродуктивной функции, наличия сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, уточнения анамнестических данных и наследственных особенностей всем пациенткам проводилось анкетирование и интервьюирование.

Специальное клиническое обследование включало углубленное изучение анамнестических и клинических данных, особенностей результатов инструментальных и лабораторных показателей. При изучении анамнестических данных проводили подробный анализ особенностей преморбидного фона, наследственных особенностей, перенесенных ранее и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. При изучении анамнестических данных особое внимание уделялось факторам риска развития миомы матки.

При клиническом обследовании проводили общий осмотр, оценку телосложения, состояния молочных желез, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной систем.

Определяли особенности телосложения, массово-ростовых показателей, наличие ожирения. Для данных целей определяли индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{Масса тела} / \text{Рост}^2$. Значения индекса массы тела для взрослого человека

(ВОЗ, 2004 г.): менее 18,5 - недостаток массы тела, менее 16 - тяжелая кахексия, от 16 до 16,99 - кахексия средней степени, от 17 до 18,49 - сниженная масса тела, от 18,5 до 24,99 – норма; от 25 до 29,99 – избыток массы тела; более 30 - ожирение: от 30 до 34,99 – ожирение 1 степени; от 35 до 39,99 – ожирение 2 степени; свыше 40 - ожирение 3 степени.

Состояние репродуктивного здоровья оценивалось по возрасту менархе, особенностей становления менструальной функции, начала половой жизни, характеру менструального цикла, длительности и объему кровопотери, количеству беременностей, их течению и исходу.

Гинекологический статус оценивали на основании результатов осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и влагалищной части шейки матки с помощью одноразовых гинекологических зеркал Куско, бимануального влагалищного исследования. При осмотре в зеркалах применялись одноразовые стерильные инструменты, ватные палочки. Проводилась оценка слизистой влагалища и шейки матки, характера выделений из половых путей. При бимануальном обследовании определяли следующие параметры: положение матки относительно продольной оси таза, размеры матки, подвижность, форму, поверхность матки, чувствительность, размеры и форму шейки матки, состояние перешейка матки, состояние придатков матки (размеры, подвижность, чувствительность).

Оценочные шкалы

Интенсивность болевого синдрома оценивали по «Визуальной аналоговой шкале боли» (ВАШ) (Приложение 1). Выраженность болевого синдрома определялась по следующим критериям: 1-2 балла – легкая боль; 3-4 балла – умеренная боль; 5-6 – средняя боль; 7-8 – сильная; 9-10 – нетерпимая боль.

Менструальное кровотечение оценивали с помощью графической шкалы оценки менструальной кровопотери (Pictorial bloodloss assessment chart, PBAC) (Приложения 2,3). По данной шкале менструальная кровопотеря оценивается от 0 до 500 баллов, при этом более высокие показатели соответствуют более

интенсивному маточному кровотечению. Пациентки должны были вести счет количества гигиенических средств - тампонов или прокладок, использованных за весь период менструального кровотечения, а также интенсивность пропитывания кровью гигиенических средств. Пациенткам было предложено заполнять шкалу РВАС ежедневно на протяжении всего периода менструального кровотечения в трех контрольных точках наблюдения. Меноррагия, как нарушение менструальной функции определялась как суммарное количество баллов по шкале РВАС более 100 (в течение первых 5 дней менструального цикла), что сопоставимо с величиной менструальной кровопотери более 80 мл.

Для оценки качества жизни пациенток применялась анкета SF - 36 ("SF-36 Health Status Survey, русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ, компания Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования, г. Санкт-Петербург, Приложение 4) [183]. В анкете SF - 36 сформировано 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой из восьми шкал варьируют от 0 до 100, где показатель 100 характеризует состояние полного здоровья. Все шкалы представляют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты анкеты представлены в виде оценок в баллах по всем восьми шкалам, где самая высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели: физическое функционирование (Physical Functioning - PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Function-ing - RP), интенсивность боли (Bodily pain - BP), общее состояние здоровья (General Health - GH), жизненная активность (Vitality - VT), социальное функционирование (Social Functioning - SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), психическое здоровье (Mental Health - MH) [29, 182].

Все шкалы группируются в два основных показателя - «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH)

Составляющие критерии шкалы:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья;

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)

Составляющие критерии шкалы:

- психическое здоровье;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- жизненная активность.

Для обработки полученных результатов анкеты SF-36 использованы статистические пакеты IBM SPSS Statistics v. 20. 0.

Лабораторный метод исследования

Лабораторные исследования проводились в Северо-Западном Центре доказательной медицины г. Санкт-Петербург (СЗЦДМ). Для оценки состояния шейки матки всем пациенткам производили забор мазков с эктоцервикса и из цервикального канала на онкоцитологическое исследование, для определения морфотипа микрофлоры влагалища проводили исследование мазков из уретры, цервикального канала и влагалищного отделяемого.

С целью изучения показателей репродуктивной функции и оценки гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси применялся лабораторный метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест системы производства DRG (США). У всех пациенток до лечения, через 3 и 12 месяцев после окончания лечения определялись следующие показатели: на 2-3 день менструального цикла - лютеотропный гормон (ЛГ),

фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ), эстрадиол, антимюллеров гормон (АМГ), на 21-23 день менструального цикла - прогестерон. Также методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось исследование показателей гемоглобина и ферритина вне зависимости от дня менструального цикла (после окончания менструального кровотечения). Данные показатели определялись из утренней порции венозной крови, которую исследуемые сдавали натощак в состоянии условного здоровья. За 24 часа до исследования был исключен прием препаратов стероидных и тиреоидных гормонов, исключены физическое и эмоциональное перенапряжение.

Ультразвуковой метод исследования

Состояние органов малого таза оценивали эхографическим методом. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате Philips HD 11 XE с системой контактного сканирования с использованием трансабдоминального конвексного датчика частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика частотой 6,5 и 7 МГц.

Эхографическое исследование проводили всем пациенткам в определенные дни цикла: количество антральных фолликулов (КАФ) определяли на 2-3 день цикла. Параметры матки, миоматозных узлов, эндометрия, яичников исследовали на 5-7 и на 21-23 дни цикла. Эхографическая оценка всех показателей проводилась перед началом лечения, в первом менструальном цикле после окончания лечения в группах терапии ГЭДон, в группе оперативного лечения через 3 месяца после хирургического вмешательства и во всех группах через 12 месяцев после окончания лечения. При эхографическом исследовании проводили оценку следующих показателей: линейные размеры матки (мм), вычисленный объём матки (см³), толщина и структура эндометрия, количество и локализация визуализируемых миоматозных узлов, размеры доминантного узла (линейные размеры (мм) и вычисленный объем (см³)), характер кровотока в узле миомы (периферический, центральный или смешанный), индекс резистентности (IR) кровотока. Биометрию яичников проводили в трех взаимно перпендикулярных

плоскостях с расчетом объема. При оценке яичников обращали особое внимание на состояние фолликулярного аппарата (количество антральных фолликулов), наличие в них желтых тел, кистозных изменений в соответствующие фазы цикла. Для определения объема матки и миоматозных узлов использовали формулу Brunn с эмпирическим коэффициентом: $0.457 \times d1 \times d2 \times d3$, где d1, d2, d3-линейные размеры [69].

Всех пациенток, которым предстояло оперативное вмешательство информировали о необходимости проведения хирургического лечения, целесообразности необходимого объема и доступа оперативного вмешательства, возможных осложнениях. Перед хирургическим лечением все пациентки были осмотрены терапевтом и анестезиологом, а также при наличии показаний - другими специалистами.

Оперативные вмешательства осуществляли при помощи операционного оборудования фирмы «Karl StorzTM» (Германия).

Метод статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20. 0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение.

Оценку распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения проводили при помощи парного t-критерия для нормальных выборок и критерия Вилкоксона для выборок, не согласованных с нормальным распределением. Достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных и по критерию Манна-Уитни для данных, не согласованных с нормальным распределением. Проверку гипотезы о разности частот осуществляли с помощью критерия хи-квадрат, если все ожидаемые значения были не меньше 10 и точного критерия Фишера в противном случае.

Для парных сравнений качественных признаков применяли разновидность критерия хи-квадрат - критерий МакНемара. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Антагонист прогестероновых рецепторов ГЭДон эффективен как в качестве монотерапии миомы матки, так и в комбинации с оперативным лечением, направленным на снижение частоты рецидива миомы матки у женщин с нереализованными репродуктивными планами.

2. Как средство монотерапии ГЭДон наиболее эффективен в отношении миоматозных узлов объемом в диапазоне от 28,08 до 58,37 см³ при наличии смешанного кровотока в узлах, уменьшая их объем на 71 % в первом цикле после лечения.

3. Применение ГЭДон в схемах лечения миомы матки не оказывает негативного влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, не снижает овариальный резерв, обеспечивает улучшение показателей качества жизни и репродуктивных исходов у пациенток с миомой матки.

4. ГЭДон показан как средство прегравидарной подготовки у женщин с миомой матки, осложненной анемией постгеморрагического генеза.

Степень достоверности, апробации результатов, личное участие автора

Достоверность результатов исследования обеспечивалась с помощью применения методологических и научных принципов с соблюдением нормативов теоретического и эмпирического исследований. В работе применены адекватные цели и задачам методы получения данных. Основой для выводов исследования явились результаты математико-статистической обработки данных, реализованных с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20.0.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и

конгрессах: 90-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2017», 22 апреля 2017 года, Санкт-Петербург; 91-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2018», 25-26 апреля 2018 года, Санкт-Петербург; междисциплинарной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье населения: реалии и перспективы», 25 апреля 2019 года, Санкт-Петербург; XII общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 7-10 сентября, 2019 года, г. Сочи; многопрофильном медицинском форуме «III неделя образования в Елизаветинской больнице», 11-17 ноября 2019 года, Санкт-Петербург.

Апробация диссертации состоялась на совместном собрании кафедр акушерства, гинекологии и репродуктологии и акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад И.П. Павлова Минздрава РФ 15 января 2020 года, протокол №5.

Личный вклад соискателя заключается в участии во всех этапах диссертационного исследования. Планирование исследования, определение цели и задач исследования, методологии и общей концепции научной работы проводились лично. Дизайн исследования разработан соискателем совместно с научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы, получение и интерпретация клинико-anamнестических данных осуществлялись лично диссертантом. Оперативное лечение пациенток осуществлялось совместно с сотрудниками Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Статистическая обработка первичных и полученных в результате проведенного исследования данных осуществлялась диссертантом совместно с сотрудниками кафедры физики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Интерпретация и анализ полученных данных, на основании которых были сформулированы положения выносимые на защиту и сделаны обоснованные выводы, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем лично. Основные положения

диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях как лично соискателем, так и в соавторстве.

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рекомендованных ВАК российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений эндокринной гинекологии и планирования семьи и репродукции человека Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой клинической характеристике обследованных и пролеченных пациенток, главы собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 5 рисунками и 39 таблицами. Список литературы состоит из 195 источников (54 отечественных и 141 иностранных).

ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

1.1 Определение, эпидемиология и классификация миомы матки

Миома матки, также известная как лейомиома, является моноклональной, хорошо отграниченной опухолью, обнаруживаемой у женщин репродуктивного возраста, происходящей из гладкой мышечной ткани - миометрия [164].

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы. Стертая симптоматика данной нозологической формы является главной причиной отсутствия ранней диагностики и, соответственно определения терапевтической тактики ведения данных больных. Поскольку многие миомы протекают бессимптомно, оценка их распространенности затруднена и в литературных данных представлена в различных вариантах.

Лейомиомы встречаются у 50-60 % женщин репродуктивного возраста, увеличиваясь до 70 % к 50-летнему возрасту, и, что особенно важно, в 30 % случаев сопровождается аномальными маточными кровотечениями с анемизацией и нарушением функции других органов и систем, существенно снижая показатели качества жизни пациенток [90]. Прогностическая распространенность миомы матки во временной перспективе может достигать до 77 % среди всех женщин в популяции.

В настоящее время от 15 % до 30 % женщин с миомами матки страдают от клинических проявлений заболевания таких как тазовый дискомфорт, дисменорея, меноррагия, анемия, недержание мочи, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды и в некоторых случаях, с характерной топикой очага - бесплодие. От 10 % до 40 % беременностей, протекающих на фоне миомы матки, являются осложненными и сопровождаются выкидышем [131].

До наступления менопаузального периода распространенность миомы прямо пропорциональна возрасту женщин: чем выше средний возраст в исследуемой когорте, тем выше распространенность миомы. После наступления менопаузы распространенность миомы матки снижается. Кроме того, наличие сопутствующей патологии также влияет на распространенность заболевания: корреляции установлены, если у женщины имеется артериальная гипертензия, рак груди или рак яичников. Данную патологию необходимо принимать во внимание при назначении консервативной терапии таким женщинам [55, 92, 138].

С 1993 по 2003 годы госпитализация по поводу миомы матки в больницах США увеличилась более чем на 20 %. Миома матки остается наиболее частым диагнозом среди всех госпитализаций в стационар по поводу гинекологических заболеваний с последующим хирургическим пособием у женщин репродуктивного возраста. В течение 1997-2005 годов процент гистерэктомий, вызванных миомой матки, снизился с 31,4 % до 26,9 %. Вероятно, подобная динамика связана с тем, что за тот же период возросли показатели альтернативных операций, таких как миомэктомия и эмболизация маточных артерий [120, 186].

В Китае в 1990 и 2016 годах показатель распространенности миомы матки среди женщин в возрасте от 15 лет и старше, страдающих маточными кровотечениями составлял 2,48 % и 4,10 % соответственно. Наиболее высокая распространенность миомы матки обнаруживалась у женщин в возрасте 45-49 лет, как в 1990 году, так и в 2016 году. Женщины в возрасте 40-54 лет составляли от 55,60 % (1990) и 66,74 % (2016) от общего числа случаев заболевания [110, 124]. Согласно литературным данным, распространённость миомы матки в мире составляет от 5,4 до 77 % в зависимости от исследуемой группы и применяемых методов диагностики [160]. В России отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа заболевших миомой матки женщин молодого репродуктивного возраста.

Миома матки является причиной бесплодия у каждой десятой женщины, обращающейся за лечением. Влияние миомы матки на бесплодие в значительной

степени зависит от расположения миоматозного узла, наиболее значительное влияние оказывают подслизистая и интрамуральная миомы. Женщины с субмукозным расположением узлов имеют более низкие показатели имплантации (3,0 % - 11,5 % против 14 % - 30 %) и более высокую частоту ранней потери беременности (47 % против 22 %) по сравнению с женщинами без миомы [151]. Несмотря на то, что большинство этих данных получены в ходе ретроспективных или проспективных когортных исследований, консенсус заключается в хирургическом удалении подслизистой миомы у женщины, планирующей беременность, независимо от других симптомов [106].

Миомы, расположенные в стенке миометрия, известны как интрамуральные миомы. Данные о взаимосвязи между интрамуральной миомой и бесплодием неубедительны. Установлено, что более высокие показатели самопроизвольных абортов и значительно более низкие показатели имплантации, продолжения беременности и живорождений наблюдаются у женщин с интрамуральной миомой. В 2017 году несколькими авторами было показано снижение частоты наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с миомой. Саги-Дайн и его коллеги наблюдали аналогичную тенденцию у реципиентов донорских ооцитов с миомой матки [78, 149].

Помимо разногласий по поводу локализации миомы матки до сих пор существуют некоторые споры относительно того коррелирует ли степень негативного влияния миомы матки на эндометриальную функцию и зависит ли это от размеров миоматозных узлов [71, 106].

Дискутабельным остается вопрос хирургического лечения миом: приводит ли миомэктомия к улучшению фертильности и исходов беременности [65].

В настоящее время используется несколько систем классификации для характеристики миомы матки, которые направлены на оценку субмукозной миомы матки во время гистероскопической миомэктомии [72]. Juhasz-Böss I. с коллегами была разработана система классификации миомы матки, включающая в себя количество, расположение и размер миоматозных узлов, а также количество разрезов на матке, необходимых для миомэктомии [113].

Согласно Протоколу заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от 12 декабря 2013 года, миома матки классифицируется:

1. По локализации и направлению роста:

- Подбрюшинная (субсерозная) - рост миоматозного узла под серозную оболочку матки в сторону брюшной полости (внутрибрюшное расположение, внутрисвязочное расположение).

- Подслизистая (субмукозная) - рост миоматозного узла под слизистую оболочку матки в стороны полости органа (в полости матки, рождающаяся, родившаяся).

- Внутристеночная (интерстициальная) - рост узла в толще мышечного слоя матки (в теле матки, в шейке матки).

2. По клиническим проявлениям:

- Бессимптомная миома матки (70-80 % случаев).

- Симптомная миома матки (20-30 % случаев) - клинические проявления симптомной миомы матки.

Лейомиомы глубоких мягких тканей могут классифицироваться на две основные группы: те, которые происходят в основном у женщин в забрюшинное пространство, гистологически похожи на лейомиомы в матке; и те, которые происходят в равной степени у обоих полов в глубоких соматических тканях. Независимо от расположения, эти поражения могут подвергаться кальцификации, и даже реже оссификации, а также способны имитировать клинические и рентгенографические особенности других заболеваний [98].

В 2011 году Международной Федерацией акушерства и гинекологии (Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) была предложена система стадирования миомы матки [120]. Классификация FIGO используется врачами и исследователями на международном уровне:

0 – миома матки в полости, на ножке;

1 – интрамуральная миома, выступающая в полость матки более 50 %;

2 – интрамуральная миома, выступающая в полость матки менее 50 %;

3 – интрамуральная миома, контактирующая с эндометрием, но полностью внутристеночная;

4 – интрамуральная;

5 – субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в брюшную полость менее, чем на 50 %;

6 – субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в брюшную полость более, чем на 50 %;

7 – субсерозная миома на ножке;

8 – специфическая миома (например, цервикальная).

Типы 0-2 соответствуют подслизистой миоме матки (рисунок 2). Дополнительно стадирование миом согласно классификации FIGO предполагает гибридное определение узлов, если они распространяются в пределах нескольких слоев. Например, миома с менее чем половиной ее объема в полости матки и распространяющаяся на субсерозный слой, может быть помечена как 2-5 тип.

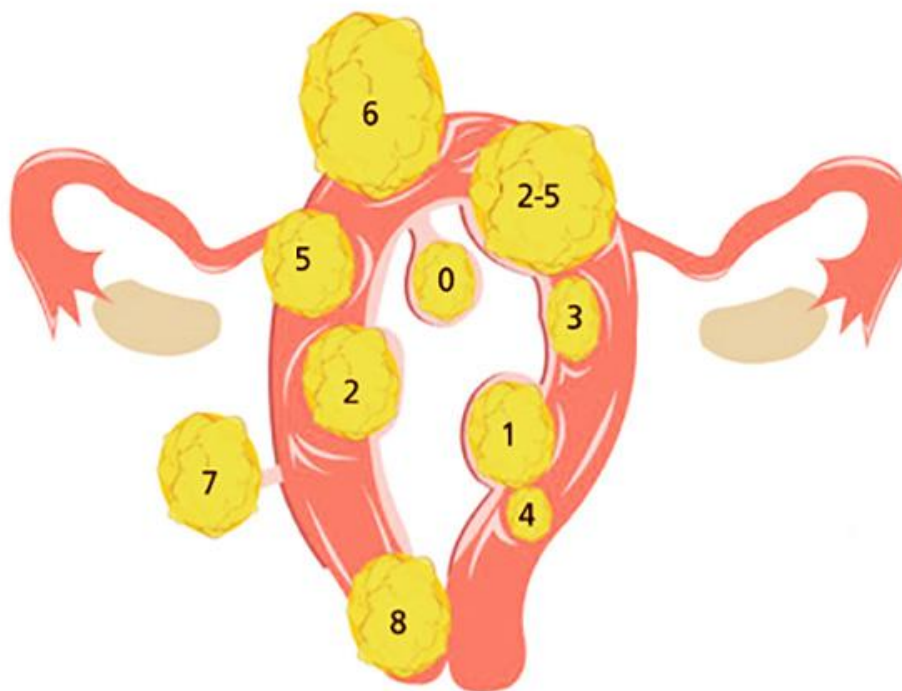


Рисунок 2 - Схематическое расположение миоматозных узлов, классификация FIGO, 2011

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) миомы матки классифицируются:

D25. Лейомиома матки.

D25.0. Подслизистая лейомиома матки.

D25.1. Интрамуральная лейомиома матки.

D25.2. Субсерозная лейомиома матки.

D25.9. Лейомиома матки неуточненная.

На основании клинического обследования пациенток с миомами матки, определяются и основные симптомы, такие как продолжительные менструальные кровотечения, приводящие с течением времени к вторичной анемии, кровотечение и кровянистые выделения между менструациями, тазовые боли и бесплодие [22, 115, 128]. Симптомы зависят от количества, размеров и расположения миоматозных узлов, которые могут быть множественными или единичными и располагаться в разных отделах матки [41].

В своем исследовании Волков В.Г. приводил следующее ранжирование клинико-лабораторной симптоматики с учетом частоты встречаемости симптомов:

1. Нерегулярный менструальный цикл 53,8 %;
2. Гиперполименорея 69,2 %;
3. Метроррагии 57,7 %;
4. Болевой синдром 88,5 %;
5. Предменструальный синдром 46,2 %;
6. Сексуальные расстройства 30,7 %;
7. Приливы жара 23,1 %;
8. Потливость 38,5 %;
9. Головные боли 69,2 %;
10. Тахикардии 57,7 %;
11. Раздражительность 53,8 %;
12. Сонливость 30 %;
13. Беспокойство 65,4 %;

14. Депрессия 15,4 %;
15. Мелькание мушек перед глазами 11,5 %;
16. Снижение гемоглобина 23,1 % [4].

Таким образом, миома матки является доброкачественной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток и оказывающий влияние на репродуктивный потенциал женщин в возрасте от 15 до 45 лет. Не смотря на многочисленные варианты классификации миом матки, в настоящее время не существует единой, способной в полной мере отвечать потребностям акушеров-гинекологов в определении стадийности миомы матки.

1.2 Этиология, патогенез и факторы риска развития миомы матки

В настоящее время не вызывает сомнений гормонозависимый характер лейомиомы матки, в котором центральная роль принадлежит половым стероидным гормонам – эстрогенам и прогестерону. На данный момент специалисты уделяют большое внимание стимулирующему действию прогестерона. Имеются данные о повышении уровня антигена клеточной пролиферации Ki-67 в нормальном миометрии и усиление роста миомы матки преимущественно в лютеиновую фазу, что подтверждает роль прогестерона в индуцировании митогенного эффекта факторов роста. Согласно данной концепции, прогестерон, являющийся физиологическим регулятором митогенного процесса при развитии опухоли, играет ключевую роль в иницировании нарушений при условии развития процессов дезрегуляции в прогестероновом обмене. Прогестерон и прогестины влияют на миому: во-первых, ограничивают ответ ткани на стимуляцию эстрогенами за счёт уменьшения количества эстрогеновых рецепторов; во-вторых, они сами могут стимулировать пролиферацию [24].

Считается, что влияние эстрогенов и прогестерона комплементарно. При иммуногистохимическом окрашивании срезов миоматозных узлов было

выявлено, что более 90 % клеток пролиферирующих миом матки содержат рецепторы прогестерона [10, 49, 61].

Реализация митогенного действия половых стероидов осуществляется через местные ауто- и паракринные факторы (факторы роста, цитокины и др.), продуцируемые гладкомышечными клетками и фибробластами. Результатами нарушения продукции факторов роста является ускорение клеточной пролиферации, гипертрофия клеток, увеличение объема межклеточного матрикса, активация процесса ангиогенеза в миометрии, нередко сочетающиеся между собой [40, 79].

По современным представлениям патогенеза миомы матки важным фактором в развитии опухоли является влияние эндоканнабиноидной системы (ЭКС), которая состоит из 2 основных изоформ каннабиноидного рецептора (CB1 и CB2), которые связывают ряд эндогенных лигандов, совместно известных как эндоканнабиноиды [57, 146]. Лиганды, которые относятся к группе N-ацилэтаноламинов были тщательно изучены в нормальном миометрии [153] и других репродуктивных тканях [87], но не в миометрии. Тканевые и плазменные концентрации этих лигандов в первую очередь регулируются экспрессией и активностью основных ферментов, регулирующих синтез лиганда, N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфической фосфолипазы D (NAPE-PLD) и деградацию, гидролазы амидов жирных кислот (FAAH). N-ацилэтаноламины также частично активируют другие предполагаемые каннабиноидные рецепторы, такие как транзиторийный потенциалный ваниллоидный рецептор 1 (TRPV1) и G-белковый связанный рецептор 55 (GPR55), хотя это, как полагают, не происходит в миометрии вне беременности [147]. Тем не менее, CB1, CB2 и FAAH были продемонстрированы в миометрии человека, и CB1, CB2, и рецепторы TRPV1 экспрессируются в клетках миометрия вне беременности, которые обладают способностью синтезировать, реагировать и деградировать эндоканнабиноиды. Кроме того, он также реагирует при воздействии N-ацилэтаноламинов путем увеличения экспрессии ERK 1/2 через механизм, который включает CB1, Gαi/o, Src и PI3K, но не фосфолипазу C, протеинкиназу C, Ca²⁺ / кальмодулин-

зависимую протеинкиназу, Ca^{2+} ионы, CB2 или рецептор TRPV1. Клетки также ауторегулировали экспрессию рецептора CB1, через путь десенсibilизации, который вызывает снижение экспрессии рецептора.

Изменения в экспрессии эндоканнабиноидной системы в матке были отнесены к изменениям в гомеостазе эстрогенов / прогестерона. У грызунов эстрадиол (E2), по-видимому, регулирует биосинтез эндоканнабиноидов и напрямую коррелирует с концентрацией гормонов в эндометрии и эндоканнабиноидной плазмы у женщин [155]. С другой стороны, прогестерон повышает экспрессию FAAH, при которой менструальная циклозависимая дисрегуляция гомеостаза эстрогенов и прогестерона может вызывать повышение митотической активности и усиление репликации ДНК в гладкомышечных клетках миометрия, что приводит к росту фиброза. Действительно, имеются данные о том, что экспрессия и активность тканевой ароматазы повышается в фиброзной ткани, что приводит к увеличению местного уровня E2 в ткани [71].

Недостаточное понимание этиологии миомы матки способствует дефициту эффективности медикаментозной терапии. В патогенезе миомы матки важная роль принадлежит половым стероидным гормонам. Нарушение регуляции сигнальных путей клетки, экспрессии микро-РНК, а также цитогенетические аномалии, также вовлекаются в этиологические механизмы [131].

Патогенез миомы матки остается до конца не выясненным. Было выявлено несколько факторов риска, оказывающих влияние на рост и развитие миомы [103, 132, 133, 160, 188, 190]. Известно, что отягощенный семейный анамнез является существенным фактором риска развития миомы матки [127, 132]. Однако, специфические генетические компоненты риска миомы до конца не изучены. Новые данные свидетельствуют о специфических подгруппах генетических изменений; например, исследования геномной ассоциации и анализ опухолей миомы выявили несколько генетических и эпигенетических факторов, которые коррелируют с повышенным риском миомы. Модифицируемыми факторами риска являются: образ жизни, дефицит витамина D [68, 82, 135, 142, 148, 173], гиподинамия и диета, курение [187], избыточный вес [168], использование

противозачаточных средств и дислипидемия [116, 173]. Существует ряд доказательств того, что добавление в рацион витамина D и использование статинов оказывают некоторые защитные эффекты [64, 80].

Ожирение является фактором риска развития и прогрессирования миомы матки за счет повышенной продукции медиаторов воспаления жировой тканью [81]. Риск развития миомы связан с расой: темнокожие женщины имеют более высокий риск развития миомы, которая появляется у более молодых женщин и сопровождается более тяжелыми формами заболевания, в сравнении с представительницами европеоидной расы. Клинически манифестировавшая миома является причиной от одной трети до половины всех гистерэктомий [165].

Факторы риска, как модифицируемые, так и немодифицируемые, связаны с развитием миомы. К ним относятся возраст, раса, эндогенные и экзогенные гормональные факторы, ожирение, инфекции матки и образ жизни (диета, потребление кофеина и алкоголя, физическая активность, стресс и курение). Некоторые эпидемиологические данные противоречивы; следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять факторы, влияющие на распространенность миомы [143].

1.3 Методы лечения миомы матки

Современные методы лечения миомы матки являются, в основном, хирургическими и интервенционными. Устойчивой тенденцией последнего времени является введение клинических методов ориентированных на неинвазивную медикаментозную терапию. Проведение новых исследований и накопление информации о генетических подгруппах, подверженных образованию фибромы, могут способствовать дальнейшему пониманию клинической гетерогенности этого заболевания и привести к разработке персонифицированного лечения [17, 164, 195].

1.3.1 Оперативное лечение

Еще несколько десятилетий назад в лечении миомы матки применялись методы радикального хирургического лечения, сопровождающиеся потерей матки как органа. В настоящее время радикальный хирургический метод лечения миомы не является оптимальным, особенно при лечении пациенток репродуктивного возраста. В исключительных случаях, таких как массивное кровотечение, когда гистерэктомия – единственный шанс на спасение жизни женщины [35, 85, 177, 193].

Однако, в последнее время, в связи с развитием ряда минимально инвазивных процедур, удается проводить органосохраняющие операции. [13, 158, 169]. В области интервенционной радиологии для женщин с нереализованными репродуктивными планами и с целью купирования симптомов заболевания предлагается методика эмболизации маточных артерий – эндоваскулярная операция, целью которой является провоцирование ишемии сосудов матки [157]. Мультифокальность узлов не позволяет добиться удовлетворительных результатов лечения даже после миомэктомии или эмболизации артерий, оставляя в последующие 3 года 21,4 % кумулятивного риска рецидива [31, 144].

Другим методом является магнитно-резонансная термоабляция миоматозных узлов под действием высокой интенсивности сфокусированного ультразвука [45].

Лапароскопические операции являются «золотым стандартом» хирургического лечения интрамуральных и субсерозных миом, а гистероскопия с успехом применяется при миоме подслизистой локализации. Удаление интрамуральных миом зачастую требует последующей реконструкции маточной стенки, которая колеблется от сшивания одного или нескольких слоев до сложных реконструкций, что ведет к формированию рубца в миометрии и может негативно отражаться на репродуктивной функции женщины [27, 102, 113]. Оперативное лечение миомы матки сопряжено с высоким риском интраоперационных осложнений, таких как кровотечение, повреждение и травматизация органов и

тканей, рисков, связанных с наркозом, осложнений послеоперационного периода, образованием спаек. В современной гинекологической практике все большее значение приобретает выбор консервативных методик лечения миомы матки. Особенно актуальным является вопрос выбора тактики лечения у женщин репродуктивного возраста с нереализованными репродуктивными планами.

1.3.2 Консервативное (медикаментозное) лечение

Выбор подходящего терапевтического подхода для миомы матки зависит от нескольких факторов, включая возраст женщин, паритет, стремление к деторождению и желание сохранить фертильность, степень и тяжесть симптомов, размер, количество и расположение миом, риск злокачественности.

Консервативное лечение, проводимое в репродуктивном возрасте сразу после выявления миоматозных узлов небольших и средних размеров, позволяет приостановить дальнейший рост опухоли, сохранить фертильность, предупредить в будущем выполнение гистерэктомии.

Показания к консервативному лечению:

- молодой возраст пациентки;
- небольшие размеры миоматозно измененной матки;
- межмышечное расположение миоматозных узлов;
- относительно медленный рост узлов миомы;
- отсутствие деформации полости матки.

Основой для консервативного лечения является соблюдение здорового образа жизни (нормализация сна, рациональное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек, контроль за массой тела), нормализация менструальной функции, профилактика воспалительных заболеваний половых органов, своевременная коррекция системных нарушений. По данным некоторых авторов возможно неспецифическое лечение миомы матки [28].

Различные способы фармакологического лечения миомы матки направлены, в первую очередь, на уменьшение объема пораженного участка стенки матки, и, следовательно, на полную или частичную редукцию клинических симптомов, что помогает избежать оперативного лечения женщинам репродуктивного возраста и сохранить их право на реализацию репродуктивной функции, которая осуществляется, в том числе, и при сохранённом овариальном резерве [52, 96, 117].

Аналоги гонадотропин релизинг-гормонов ведут к уменьшению размера миомы, снижают выраженность клинических симптомов, повышают резектабельность опухоли. Однако, снижение уровня эстрогенов напрямую отражает работу яичников, в частности, их овариальный резерв [136]. Другими недостатками лечения препаратами этой группы являются сильные вазомоторные симптомы [89], а при длительном применении – гипоестрогемия и связанная с ней потеря костной плотности [141]. По этой причине использование аналогов гонадотропин релизинг-гормонов обычно ограничивается 3-6 месяцами и имеет ограниченное распространение среди женщин репродуктивного возраста [39, 63]. За счет снижения гормонсинтезирующей функции яичников, эти препараты способны подавлять пролиферацию клеток, увеличивая скорость их программы апоптоза, и используются в качестве предоперационной подготовки или в послеоперационном периоде для профилактики рецидивов [6, 50].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) представляют собой относительно новый класс синтетических стероидных лигандов к прогестероновым рецепторам и чувствительным тканям. Они обладают избирательным смешанным агонистическим и антагонистическим воздействием [126]. СМРП имеют ряд показаний, в том числе экстренная контрацепция, прерывание беременности, предменструальный синдром и другие [66]. Кроме того, СМРП оказывают прямое воздействие на эндометрий, используются в терапии миомы матки, дисменореи, эндометриоза, а также для профилактики рака молочной железы [178]. СМРП оказывают минимальное влияние на овариальный

резерв, судя по концентрации сывороточного уровня эстрадиола и препятствуют потере костной ткани [67, 88].

Ингибиторы ароматазы при лечении миомы матки создают локальную гипоестрогению и препятствует распространению миоматозных клеток в опухоли. Известно, что прием ингибиторов ароматазы в 60 – 90 % приводит к стимуляции овуляции, но в 10-40 % случаев прогнозы фертильности сомнительны. Этот парадокс связан с периферическими антиэстрогенными эффектами ингибиторов ароматазы. Другие антиэстрогенные эффекты проявляются во влиянии на толщину эндометрия и увеличении цервикальной слизи [2, 175].

Внутриматочные системы, высвобождающие левоноргестрел (ЛНГ), зарекомендовали себя как относительно безопасный препарат, применяемый в лечении миомы матки [5, 112]. Его действие направлено на уменьшение объема миомы, снижении толщины эндометрия, уменьшение менструальных кровопотерь и, как следствие, повышение в крови гемоглобина, ферритина и нормализация гематокрита [194]. ЛНГ ВМС оказывает влияние на репродуктивную функцию женщин и за счет своих эффектов используется как противозачаточное [121, 139]. На овариальный резерв ЛНГ ВМС оказывают незначительное воздействие, но вызывают многочисленные овариальные кисты [112].

В современной гинекологической практике для лечения миомы матки применяются антагонисты прогестероновых рецепторов (ГЭДон). Медикаментозные методы лечения с применением ГЭДон находят свою нишу в применении либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированных вариантов лечения пациентов с миомой матки в Китае, Франции, Швеции, Великобритании, США и других странах [73, 108, 171].

1.4. Применение антагонистов прогестероновых рецепторов в гинекологической практике

Антагонист прогестероновых рецепторов (ГЭДон, RU 486) - это стероидный антигестагенный, глюкокортикоидный препарат со слабой анти-андрогенной активностью, оказывающий воздействие на рецепторном уровне, который был создан во Франции в 1980 -х годах. Первоначально создание ГЭДон не предвосхищало высоких ожиданий в отношении его фармацевтической успешности и его показанием было прерывание беременности на ранних сроках [8]. Однако, в современной гинекологической практике спектр областей его применения значительно расширился. Контрацептивные эффекты ГЭДон обеспечиваются за счет опосредованного агонистического воздействия на маточные рецепторы прогестерона. В яичниках происходит ингибирование овуляции, а в маточных трубах мишенями являются слизистая и мышечная оболочки, то есть меняется частота биений реснитчатого эпителия и происходит сокращение гладких миоцитов. Такое морфофункциональное состояние маточных труб под влиянием ГЭДон не позволяет имплантироваться зиготе в случае, если оплодотворение все-таки произошло в ампулярной части маточной трубы [122]. ГЭДон выступает в качестве экстренной контрацепции.

Доказана эффективность применения ГЭДон для подготовки шейки матки к родоразрешению. Его применяют в дозе 200 мг 2 раза с интервалом 24 или в дозе 100 мг 2 раза с интервалом 24 часа при «недостаточно зрелой шейке» и при «незрелой» шейке матки в 37-41 недель беременности. У беременных с необходимостью проведения преиндукционной подготовки шейки матки для оптимизации дородовой помощи возможно применение ГЭДон в амбулаторных условиях за 3 суток до предполагаемой госпитализации для родоразрешения [1, 7, 11, 25].

1.4.1 Применение антагонистов прогестероновых рецепторов для лечения миомы матки

Антагонисты прогестероновых рецепторов нашли свое применение и в лечении миомы матки. Фармакологическое лечение миомы матки антигестагенами (ГЭДон) эффективно с различной направленностью при различных дозах. Для лечения миомы матки ГЭДон применяют в дозировках от 2,5 до 50 мг в различных исследованиях. Эффективность в лечении миомы матки была продемонстрирована при применении его в дозировках 5 и 10 мг свыше 3, 6 и 12 месяцев [73, 74, 95]. Другие исследования показали, что 10 мг препарата является столь же эффективным, как 25 и 50 мг с меньшим количеством побочных эффектов [23, 114].

При исследовании функции яичников (эхография) на фоне приёма ГЭДон в дозировке 25 мг перорально ежедневно не наблюдалось каких-либо нарушений [108]. Даже прием в дозировке 200 мг (для проведения медикаментозного аборта) не имеет длительного влияния на овариальную функцию, восстановление которой происходит в среднем через 3 недели постабортации [154]. Стерильность после приема ГЭДон маловероятна [185].

Влияние ГЭДон на репродуктивную функцию женщин не однозначно. Доказано, что препарат оказывает гормонально зависимое влияние на ангиогенез сосудов яичника и пролиферацию эндотелиальных клеток. Известно, что для созревания доминантных фолликулов и овуляции необходимо хорошее кровоснабжение овариальной ткани. Несмотря на то, что на фоне применения ГЭДон происходит изменение фолликулярного аппарата яичников, причинно-следственную связь этого процесса еще предстоит уточнить.

В репродуктивных тканях ГЭДон оказывает антипрогестероновое действие. Данные о влиянии препарата на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста немногочисленны. По данным Мауро А. и соавт. лечение ГЭДон не влияет на общий уровень гормонов-маркеров овариального резерва [130].

Клинические исследования, проводимые в последние годы, направлены, преимущественно, на поиски наиболее оптимальной дозы ГЭДон при лечении миомы матки.

ГЭДон конкурентно связывает и ингибирует рецепторы прогестерона, снижает степень тяжести менструального кровотечения и улучшает качество жизни [15, 171, 179].

Результаты шестимесячного применения ГЭДон в дозе 12,5 мг в сутки у женщин с миомой матки как репродуктивного, так и перименопаузального возраста позволяют сделать заключение не только об его эффективности (торможение роста миоматозных узлов, редукция клинической симптоматики, улучшение гематологических показателей) и безопасности (отсутствие серьезных осложнений, несущественность побочных эффектов), но и дают основания оптимистично взглянуть на возможности данной консервативной терапии с целью улучшения качества жизни больных.

Большое количество публикаций посвящено изучению эффектов ГЭДон в разных дозах. Например, ГЭДон, назначаемый женщинам с миомой матки в дозе 50 мг через день в течение 12 недель до операции, позволил Engman M. проанализировать причины индивидуального ответа на назначаемое лечение, которое, по их мнению, связано с глутатионом-S-трансферазой (GSTM1). Кроме того, авторы предлагают GSTM1 в качестве биомаркера, характеризующего динамику лечебного воздействия на миому [93]. Российским аналогом такого исследования являлись работы Левакова С.А. с коллегами. Они представили похожий дизайн исследования, но назначение препарата в дозе 50 мг было не через день, а ежедневно. Предлагаемый авторами режим терапии заключается в применении ГЭДон в дозе 50 мг ежедневно в течение 12 недель, с возможной пролонгацией терапии до 6–9 месяцев в ежедневном режиме или модифицированном редуцированном режиме (1 таблетка в 48 ч). По мнению авторов, такой лечебный подход позволяет хорошо контролировать симптомы болезни и уменьшить размеры миоматозных узлов у 72 % больных [23].

В исследовании, посвященном изучению влияния ГЭДон на симптомы и размеры миомы, особенно в режиме низких доз (50 мг в неделю) в течение 6 месяцев, было выявлено, что он способствует уменьшению среднего объема миомы от 204,33 до 113,16 см³ ($p \leq 0,001$), а в исследуемой популяции женщин репродуктивного возраста это составляет 44,57 %.

Интравагинальное введение ГЭДон в дозе 10 мг ежедневно в течение 3 месяцев не вызывает гиперплазии эндометрия или клеточной атипии, хорошо переносится, уменьшает размеры миомы и улучшает качество жизни пациентов [191].

Для оценки эффективности, безопасности и качества жизни пациенток с миомой матки в другом рандомизированном, двойном-слепом клиническом исследовании изучали действие 5 мг ГЭДон в день по сравнению с плацебо в лечении миомы матки в течение 3 месяцев. Также было выявлено снижение объема миомы на 28,5 % под влиянием ГЭДон, в то время как в контрольной группе (плацебо) наблюдалось увеличение размеров на 1,8 % ($p = 0,031$). Достоверно положительный эффект от приема ГЭДон наблюдался в отношении остальных симптомов: снижение интенсивности тазовой боли ($p = 0,006$), боли в прямой кишке ($p = 0,013$), тазового давления ($p = 0,027$), гиперменорея ($p < 0,001$) и метроррагии ($p = 0,002$). Аменорея наблюдалась в 93,1 % и 4,3 % случаев после лечения ГЭДон и плацебо соответственно ($p < 0,001$). Побочные эффекты лечения были значительно больше выражены в группе ГЭДон, что свидетельствует в пользу его эффективности по сравнению с плацебо. Уровень эстрадиола существенно не отличался между плацебо и группами ГЭДон в конце лечения. Улучшение качества жизни было достоверно выше в группе категорий «симптомы» ($p = 0,004$) и «активность» ($p = 0,045$) в группе ГЭДон [94].

Дизайн исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности низких доз ГЭДон в медикаментозном лечении миомы включал деление пациенток на 2 группы, одна из которых получала ГЭДон в дозе 10 мг/сутки, а вторая – 25 мг/сутки перорально в течение 3 месяцев. Пациентки наблюдались через 1, 3 и 6 месяцев. Выявлено, что при назначении этого

антигестагена в любой из экспериментальных доз вызвало облегчение симптомов с более чем 90 % сокращением менструальной кровопотери. Большее уменьшение размеров миомы происходит при использовании дозы в 25 мг [118].

Имеется ограниченное количество данных по эффективности послеоперационной адъювантной терапии с применением ГЭДон у женщин репродуктивного возраста. По данным немногочисленных исследований антигестаген ГЭДон в дозе 50 мг может быть препаратом выбора для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии у пациенток, планирующих беременность. Кумулятивная частота рецидива миомы матки в течение трех лет после операции у таких женщин составила 12,5 %, 52,9 % - у больных без адъювантной терапии.

Применение антигестагена ГЭДон в дозе 50 мг в течение 4 месяцев после операции или аГнРГ в течение 6 месяцев статистически значимо снижает частоту рецидивов миомы матки. Объективными свидетельствами клинической эффективности адъювантной терапии являются статистически значимое снижение риска рецидива миомы матки (в 4,25 раза), увеличение времени безрецидивной ремиссии, сокращение объемов матки, снижение васкуляризации миометрия, тенденция к нормализации кровотока в маточных артериях. При этом пациентки с множественными миоматозными узлами, быстрым ростом опухоли в анамнезе, особенно в возрастной категории 30–40 лет, относятся к группе высокого риска по рецидиву миомы матки и нуждаются в тщательном наблюдении после завершения адъювантной терапии [51].

1.5 Применение антагонистов прогестероновых рецепторов при экстрагенитальной патологии

Антагонист прогестероновых рецепторов ГЭДон нашел широкое применение и в лечении экстрагенитальной патологии. Фармакологические показания к назначению ГЭДон расширяются с каждым годом [167]. ГЭДон

успешно применяется в разных областях медицины. Например, в эндокринологии - лечение синдрома Иценко-Кушинга. Действие ГЭДон реализуется за счет антагонистического влияния на глюкокортикоидные рецепторы. У пациентов с невысокими показателями избытка кортизола назначение ГЭДон позволяет значительно улучшить потенциально клинически значимые показатели. Эти эффекты, изучаемые в рандомизированных контролируемых исследованиях, являются оптимальным средством для индивидуальной стратификации лиц с надпочечниковой патологией. [20, 32, 59, 76, 77, 83, 86, 100, 137]. В психиатрии ГЭДон используется как препарат для лечения психотической депрессии [38, 62, 184], в онкологии - в качестве химиопрофилактики против метастатического поражения при меланоме B16F10. Профивоопухолева эффективность ГЭДон обусловлена его метаболитом, метапристоном, после введения которого возникает адгезия циркулирующих опухолевых клеток, что сопровождается блокированием метастатического каскада [54, 107, 174, 180]. Кроме того, метапристон оказывает влияние на жизненный цикл клетки, мембранный потенциал митохондрий и на процессы апоптоза в человеческих HT-29 клетках при раке толстой кишки [181]. По данным некоторых авторов ГЭДон обладает доказанным противоопухолевым эффектом в лечении пациентов с неоперабельными менингиомами [84, 111, 170], подавляет миграцию раковых клеток эндометрия [125].

Таким образом, перечисленные фармакологические эффекты ГЭДон, успешно применяющиеся в коррекции экстрагенитальной патологии, важно учитывать при лечении женщин молодого фертильного возраста.

1.6 Качество жизни пациенток с миомой матки

Миома матки является доброкачественной опухолью, но данная патология служит причиной снижения качества жизни примерно у четверти больных, которые страдают от проявления клинически значимых симптомов. Несмотря на распространенность миомы матки, нет вариантов ее лечения, которые являлись

бы долгосрочными, рентабельными и обеспечивающими сохранение репродуктивной функции [3, 12].

Качество жизни пациенток с миомой матки напрямую зависит от клинических симптомов, которые вызывают миоматозные узлы. Миома матки может протекать бессимптомно или вызывать ряд тяжелых и хронических симптомов. Наиболее распространенным симптомом является обильное менструальное кровотечение, которое может привести к анемии и, как следствие, нарушению функции других органов и систем. Другие симптомы миомы включают нециклическую боль, вздутие живота, диспареунию, тазовое давление, а также дисфункцию мочевого пузыря или кишечника, приводящую к недержанию мочи или ее задержке, боли или запору. Миома также может быть связана с репродуктивными проблемами, включая нарушение фертильности, потерю беременности и другие неблагоприятные акушерские исходы. Миома является одной из ведущих причин госпитализации женщин и является наиболее частой причиной гистерэктомии [164].

1.7 Заключение

Таким образом, на основании литературных данных был проанализирован спектр эффектов препарата из группы антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон), который эффективно ингибирует рецепторы прогестерона, находящиеся в миоматозных узлах. Представлены возможности применения ГЭДон и его метаболитов в лечении экстрагенитальной патологии. В настоящий момент основным методом лечения миомы матки по-прежнему остается хирургический, нередко с радикальным объемом оперативного вмешательства. Однако, имеющаяся стратегия не является оптимальной для ведения женщин репродуктивного возраста с миомой матки, особенно на этапе прегравидарной подготовки. Данные о возможных медикаментозных методах лечения миомы у данной группы пациенток не однозначны. В условиях современной

гинекологической практики перспективным направлением представляется лечение с применением антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон). Исходя из данных, представленных в литературном обзоре, нами была предложена методика и дизайн данного исследования с применением различных режимов ГЭДон в качестве прегравидарной подготовки женщин с миомой матки с последующим анализом эффективности.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

В данной главе представлены результаты клинико-статистического анализа данных, полученных при обследовании 117 пациенток с миомой матки перед лечением.

2.1 Возрастные и социальные характеристики обследованных групп

В исследовании приняли участие 117 пациенток в возрасте от 20 до 39 лет. Средний возраст пациенток составил 31,5 (4,6) года, в группе оперативного лечения (группа I) - 31,5 (4,3) лет, в группе оперативного лечения с последующей медикаментозной терапией (группа II) - 31,9 (4,5) лет, в группе монотерапии ГЭДон (группа III) – 31 (4,9) лет, $p_{1-2} = 0,7$, $p_{1-3} = 0,7$, $p_{2-3} = 0,4$. Из числа обследованных пациенток большее количество составили пациентки в возрасте 30 - 34 лет (32,5 %) (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов в исследовании с учетом возраста

Возрастные группы	Количество пациентов	Доля в исследовании, %	Возраст (СО)
20-24	11	9,4	23,7 (2,0)
25-29	33	28,2	27,8 (1,1)
30-34	38	32,5	31,9 (1,3)
35-39	35	29,9	37,1 (1,6)

Из 117 обследованных пациенток 83 имели высшее образование (70,9 %), 20 - неполное высшее (17,1 %), 9 - среднее специальное (7,7 %), 5 - среднее общее (4,3 %) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов в исследовании с учетом уровня образования

Уровень образования	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
Высшее	83	70,9	25	65,8	32	74,4	26	72,2
Неполное высшее	20	17,1	7	18,4	8	18,6	5	13,9
Среднее специальное	9	7,7	5	13,2	1	2,3	3	8,3
Среднее	5	4,3	1	2,6	2	4,7	2	5,6
р-значение между группами			$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$					

Таким образом, в контингенте пациенток с миомой матки преобладали женщины с высшим образованием ($p > 0,05$).

Из 117 пациенток 72 имели работу, связанную преимущественно с умственным трудом (служащие, в том числе руководители - 61,5 %), в группе I - 24 (63,2 %), в группе II - 25 (58,1 %), в группе III - 23 (63,9 %). Домохозяйками были 24 женщины (20,5 %), из них в группе I - 9 (23,7 %), в группе II - 11 (25,6 %), в группе III - 4 (11,1 %). У 14 исследуемых профессиональная деятельность была связана преимущественно с физическим трудом (12 %), в группе I - 4 (10,5 %), в группе II - 5 (11,6 %), в группе III - 5 (13,9 %). В исследуемых группах были и учащиеся (студентки) - 7 (6 %), в группе I - 1 (2,6 %), в группе II - 2 (4,7 %), в группе III - 4 (11,1 %). Различий между сопоставляемыми группами не обнаружено ($p > 0,05$). В каждой группе достоверно преобладали женщины, чья профессиональная деятельность была связана с трудом умственного характера (в том числе служащие и занимающие руководящие должности, $p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика социального статуса пациенток клинических групп

Вид деятельности	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
Служащие (умственный труд)	72	61,5	24	63,2	25	58,1	23	63,9
Студентка	7	6,0	1	2,6	2	4,7	4	11,1
Домохозяйка	24	20,5	9	23,7	11	25,6	4	11,1
Рабочие (физический труд)	14	12,0	4	10,5	5	11,6	5	13,9
р-значение между группами	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$							

Семейное положение обследованных пациенток характеризовалось следующим образом (n=117): 22 не состояли в браке, 29 состояли в гражданском браке, 61 состояли в зарегистрированном браке, 5 - разведены (таблица 4).

Таблица 4 - Семейное положение пациенток исследуемых групп

Вид деятельности	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
Не замужем	22	18,8	10	26,3	7	16,3	5	13,9
Гражданский брак	29	24,8	10	26,3	9	20,9	10	27,8
Замужем	61	52,1	15	39,5	25	58,1	21	58,3
Разведена	5	4,3	3	7,9	2	4,7	0	0,0
р-значение между группами			$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$					

Из результатов, представленных в таблице 4, следует, что семейное положение между группами не имело достоверных различий ($p > 0,05$). В каждой группе преобладали замужние женщины ($p > 0,05$).

Все пациентки были опрошены о возрасте впервые установленного диагноза миомы матки. Средний возраст манифестации миомы матки был 28,7 (4,1) лет, в группе I - 28,6 (3,6) лет, в группе II - 28,8 (4,3) лет, в группе III - 28,7 (4,5) лет, $p_{1-2}=0,8$, $p_{1-3}=0,9$, $p_{2-3}=0,9$ (таблица 5).

Таблица 5 - Средний возраст манифестации миомы матки в исследуемых группах

Группы наблюдения	Количество пациентов в группе, абс.знач.	Средний возраст в группе (СО)	р-значение между группами
Группа I	38	28,6 (3,6)	$p_{1-2} = 0,8$; $p_{1-3} = 0,9$; $p_{2-3} = 0,9$.
Группа II	43	28,8 (4,3)	
Группа III	36	28,7 (4,5)	

Из таблицы видно, что во всех трех группах средний возраст манифестации миомы матки составил 28 - 29 лет, который в общей популяции женщин может быть охарактеризован как возраст максимального профессионального, социального становления и самореализации.

2.2 Характеристика наследственного анамнеза обследованных групп

Проведена оценка наследственной предрасположенности пациенток, а именно уточнен факт наличия миомы матки у матерей участниц исследования. У 39 пациенток был отягощенный наследственный анамнез - матери этих пациенток страдали миомой матки, в группе I - 12 пациенток, в группе II - 17 пациенток, в группе III - 10 пациенток, между группами значимых различий не наблюдалось ($p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Наследственный анамнез пациенток по миоме матки

Группы наблюдения	Количество пациентов, абс.знач.	Доля, % пациентов в каждой группе	р-значение между группами
Группа I, N = 38	12	31,6	p ₁₋₂ p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃
Группа II, N = 43	17	39,5	
Группа III, N = 36	10	27,8	

Полученные данные свидетельствуют о наличии наследственной предрасположенности к миоме матки практически у каждой третьей пациентки.

2.3 Сравнительная характеристика жалоб пациенток обследованных групп

Нециклические тазовые боли беспокоили 31 пациентку (26,5 %), из них в группе I - 11 (28,9 %), в группе II - 10 (23,3 %), в группе III - 10 (27,8 %), обильные и болезненные менструации отмечали 55 женщин (47 %), в группе I - 14 (36,8 %), в группе II - 22 (51,2 %), в группе III - 19 (52,8 %). Обильные безболезненные менструации отмечали всего 8 пациенток (6,8 %), в группе I - 5 (13,2 %), в группе II - 1 (2,3 %), в группе III - 2 (5,6 %). Диспареунию отмечали 5 женщин (4,3 %), в группе I - 2 (5,3 %), в группе II - 2 (4,7 %), в группе III - 1 (2,8 %). Дизурия была зафиксирована у 12 пациенток (10,3 %), в группе I - 4 (10,5 %), в группе II - 5 (11,6 %), в группе III - 3 (8,3 %). Дисхезию отмечали 6 пациенток (5,1 %), в группе I - 2 (5,3 %), в группе II - 3 (7,0 %), в группе III - 1 (2,8 %) (таблица 7).

Таблица 7 - Характеристика жалоб пациенток с миомой матки

Жалобы	Всего, N=117	Доля, % от всех	Группа I, N = 38	Доля, % в группе I	Группа II, N = 43	Доля, % в группе II	Группа III, N = 36	Доля, % в группе III	р-значение между группами
Нециклические	31	26,5	11	28,9	10	23,3	10	27,8	

Окончание таблицы 7

Жалобы	Всего, N=117	Доля, % от всех	Группа I, N = 38	Доля, % в группе I	Группа II, N = 43	Доля, % в группе II	Группа III, N = 36	Доля, % в группе III	р-значение между группами
тазовые боли									$p_{1-2} = 0,48$; $p_{1-3} = 0,75$; $p_{2-3} = 0,91$
Обильные болезненные менструации	55	47,0	14	36,8	22	51,2	19	52,8	
Обильные безболезненные менструации	8	6,8	5	13,2	1	2,3	2	5,6	
Диспареуния	5	4,3	2	5,3	2	4,7	1	2,8	
Дизурия	12	10,3	4	10,5	5	11,6	3	8,3	
Дисхезия	6	5,1	2	5,3	3	7,0	1	2,8	

Таким образом, среди жалоб у пациенток с миомой матки преобладали обильные болезненные менструации и нециклические тазовые боли. Максимальное количество жалоб отмечали представительницы группы оперативного лечения, обильные болезненные менструации чаще встречались у женщин группы комбинированного лечения.

Оценка выраженности болевого синдрома у пациенток обследованных групп проводилась по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Из анализа данных видно, что выраженность болевого синдрома до лечения в сопоставляемых группах была 4,8 (2,1) баллов, 5 (2,1) балла, 4,5 (1,8) балла соответственно (таблица 8).

Выраженность менструального кровотечения оценивали с помощью графической шкалы оценки менструальной кровопотери (Pictorial bloodloss assessment chart, PBAC). До лечения данный показатель составлял 77,9 (23,4) баллов, 79,9 (24,5) баллов, 72,9 (23,4) баллов соответственно (таблица 8).

Таблица 8 - Оценка показателей выраженности боли и объема менструальной кровопотери у пациенток обследованных групп

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	р-значение между группами
ВАШ, баллы (СО)	4,8 (2,1)	5 (2,1)	4,5 (1,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
РВАС, баллы (СО)	77,9 (23,4)	79,9 (24,5)	72,9 (23,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таким образом, из проведенного анализа жалоб у пациенток преобладали нециклические тазовые боли и обильные болезненные менструации, что является наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями миомы матки.

2.4 Анализ показателей репродуктивного и гинекологического анамнеза пациенток обследованных групп

Проведена оценка репродуктивного анамнеза пациенток. Средний возраст менархе у пациенток исследуемых групп не различался и составил 12,6 (1) лет, 12 (1,1) лет, 12,5 (1) лет в сопоставляемых группах соответственно ($p_{1-2} = 0,2$, $p_{1-3} = 0,6$, $p_{2-3} = 0,6$). Средний возраст начала половой жизни также был идентичным и составил 18,8 (2,9) лет, 19,2 (1,9) лет, 19,1 (1,9) лет соответственно ($p_{1-2} = 0,5$, $p_{1-3} = 0,6$, $p_{2-3} = 0,9$). Средняя длительность менструального кровотечения составила 5 (1,1) дней, менструального цикла 27,1 (3,2) дня. Данные показатели не отличались в сопоставляемых группах.

Данные акушерского анамнеза представлены в таблице 9. Всего 52 пациентки в анамнезе имели беременность. Гинекологические операции в анамнезе имели 23 пациентки (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели репродуктивного анамнеза пациенток с миомой матки

Параметр	Среднее (СО) / Кол-во (%) Всего N=117	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа I N=38	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа II N=43	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа III N=36	р-значение между группами
Возраст менархе	12,4 (1,1)	12,6 (1,0)	12,1 (1,1)	12,5 (1,0)	$p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Возраст начала половой жизни	19 (2,3)	18,8 (2,8)	19,2 (1,9)	19,1 (2,0)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Длительность менструации	5 (1,1)	5,1 (1,1)	5,2 (1,1)	4,7 (0,9)	$p_{2-3} = 0,03$; $p_{1-2}, p_{1-3} > 0,05$
Длительность менструального цикла	27,1 (3,2)	26,9 (2,7)	27,4 (3,5)	27 (3,4)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Беременность	52 (44,4 %)	10 (26,3 %)	23 (53,5 %)	19 (52,8 %)	$p_{1-2} = 0,01$; $p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Роды	31 (26,5 %)	7 (18,4 %)	12 (27,9 %)	12 (33,3 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Преждевременные роды	3 (2,6 %)	3 (7,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	$p_{1-2}, p_{1-3} > 0,05$
Роды крупным плодом	6 (5,1 %)	2 (5,3 %)	3 (7,0 %)	1 (2,8 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Искусственные аборты	16 (13,7 %)	2 (5,3 %)	8 (18,6 %)	6 (16,7 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Выкидыши	18 (15,4 %)	5 (13,2 %)	7 (16,3 %)	6 (16,7 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Неразвивающиеся беременности	4 (3,4 %)	1 (2,6 %)	3 (7,0 %)	0 (0,0 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Внематочные беременности	3 (2,6 %)	1 (2,6 %)	1 (2,3 %)	1 (2,8 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Гинекологические операции	33 (28,2 %)	10 (26,3 %)	12 (27,9 %)	11 (30,6 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Кесарево сечение	6 (5,1 %)	3 (7,9 %)	1 (2,3 %)	2 (5,6 %)	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$

Окончание таблицы 9

Параметр	Среднее (СО) / Кол- во (%) Всего N=117	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа I N=38	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа II N=43	Среднее (СО) / Кол-во (%) Группа III N=36	р-значение между группами
					> 0,05

Таким образом, все пациентки были сопоставимы по характеристикам репродуктивного анамнеза ($p > 0,05$).

На основании полученных анамнестических данных выясняли наличие у пациенток сопутствующей гинекологической патологии. Из общего числа сопутствующей гинекологической патологии эктопия шейки матки встречалась у 30 пациенток (25,6 %), из них в группе I - 9 (23,7 %), в группе II - 9 (20,9 %), в группе III - 12 (33,3 %). Дисплазия шейки матки 1 степени у 5 пациенток (4,3 %), группа I - 1 (2,6 %), группа II - 2 (4,7 %), группа III - 2 (5,6 %), перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза у 18 человек (15,4 %), в группе I - 3 (7,9 %), в группе II - 6 (14 %), в группе III - 9 (25 %), воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта у 48 пациенток (41 %), в группе I - 14 (36,8 %), в группе II - 18 (41,9 %), в группе III - 16 (44,4 %). На доброкачественные образования яичников в анамнезе указали 10 человек (8,5 %), в группе I - 4 (10,5 %), в группе II - 3 (7 %), в группе III - 3 (8,3 %). Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) перенесли 26 человек (22,2 %), в группе I - 10 (26,3 %), в группе II - 8 (18,6 %) и в группе III - 8 женщин (22,2 %). Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе были у 11 пациенток (9,4 %), из них в группе I - 9 (23,7 %), в группе II - 0 (0,0 %) и в группе III у двух женщин (5,6 %) (таблица 10).

Таблица 10 – Генитальная патология у пациенток с миомой матки

Вид патологии	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36		р-значение между группами
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	
Эктопия шейки матки	30	25,6	9	23,7	9	20,9	12	33,3	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Дисплазия шейки матки	5	4,3	1	2,6	2	4,7	2	5,6	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Воспалительные заболевания органов малого таза	18	15,4	3	7,9	6	14,0	9	25,0	$p_{1-2}, p_{2-3} > 0,05;$ $p_{1-3} < 0,05$
Воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта	48	41,0	14	36,8	18	41,9	16	44,4	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Доброкачественн ые образования яичников	10	8,5	4	10,5	3	7,0	3	8,3	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
Гиперпластически е процессы эндометрия	11	9,4	9	23,7	0	0,0	2	5,6	$p_{1-2} < 0,001;$ $p_{1-3} < 0,05;$ $p_{2-3} > 0,05$
ИППП	26	22,2	10	26,3	8	18,6	8	22,2	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$

Таким образом, из общего числа сопутствующей гинекологической патологии преобладали воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта, воспалительные заболевания органов малого таза и урогенитальные инфекции ($p > 0,05$).

С целью контрацепции на период лечения все пациентки использовали барьерный метод или спермициды и не использовали гормональные препараты с

целью коррекции нарушений менструального цикла, лечения миомы матки или контрацепции в течение 6 месяцев до вступления в исследование.

Анамнестически было установлено, что большее количество пациенток сопоставляемых групп с контрацептивной целью применяли гормональную контрацепцию или прерванный половой акт (31 (26,5 %) и 30 (25,6 %) пациенток, соответственно), 26 (22,2 %) пациенток применяли барьерный метод, 22 (18,8 %) пациенток - календарный метод, 8 (6,8 %) - внутриматочные системы (таблица 11).

Таблица 11 - Методы контрацепции у женщин с миомой матки

Метод контрацепции	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %
ВМС	8	6,8	1	2,6	4	9,3	3	8,3
ГК	31	26,5	12	31,6	11	25,6	8	22,2
Барьерный метод	26	22,2	6	15,8	13	30,2	7	19,4
Календарный метод	22	18,8	7	18,4	7	16,3	8	22,2
Прерванный половой акт	30	25,6	11	28,9	9	20,9	10	27,8
р-значение между группами			$p_{1-2} < 0,01; p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$					

2.5 Анамнестические особенности результатов лечения миомы матки у пациенток обследованных групп

Из 117 пациенток 35 (29,9 %) ранее получали лечение по поводу миомы матки. Оперативное лечение было проведено всего 11 женщинам (9,4 %), из них в группе I - 3 пациенткам (7,9 %), в группе II - 6 пациенткам (13,9 %), в группе III - 2 пациенткам (5,6 %). Консервативная медикаментозная терапия миомы матки

проводилась 24 пациенткам (20,5 %), из них в группе I - 6 (15,8 %), в группе II - 11 (25,6 %), в группе III – 7 женщинам (19,4 %) (таблица 12).

Таблица 12 - Методы лечения миомы матки в анамнезе

Вид лечения	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
Медикаментозная терапия	24	20,5	6	15,8	11	25,6	7	19,4
Оперативное лечение	11	9,4	3	7,9	6	13,9	2	5,6
р-значение между группами	p1-2 , p1-3, p2-3 > 0,05							

По поводу миомы матки пациенткам в анамнезе проводились оперативные вмешательства: лапароскопическая консервативная миомэктомия была проведена всего у 8 пациенток (6,8 %), в группе I - 1 пациентке (2,6 %), в группе II - 5 (11,6 %), в группе III - 2 (5,6 %). Лапаротомия, консервативная миомэктомия была проведена 1 пациентке (0,9 %) из группы II (2,3 %), гистерорезектоскопическая миомэктомия проведена 1 пациентке (0,9 %) в группе I (2,6 %), лапароскопическая консервативная миомэктомия в сочетании с гистерорезектоскопией была использована в лечении у одной женщины (0,9 %) в группе I (2,6 %) (таблица 13).

Таблица 13 - Оперативные вмешательства по поводу миомы матки у пациенток обследованных групп (анамнестические данные)

Вид оперативного вмешательства	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
ЛС- консервативная миомэктомия	8	6,8	1	2,6	5	11,6	2	5,6
ЛТ, консервативная миомэктомия	1	0,9	0	0,0	1	2,3	0	0,0
ГРС, миомэктомия	1	0,9	1	2,6	0	0,0	0	0,0

Окончание таблицы 13

Вид оперативного вмешательства	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36	
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %
ЛС- консервативная миомэктомия	8	6,8	1	2,6	5	11,6	2	5,6
ЛТ, консервативная миомэктомия	1	0,9	0	0,0	1	2,3	0	0,0
ГРС, миомэктомия	1	0,9	1	2,6	0	0,0	0	0,0
ЛС-консервативная миомэктомия, ГРС	1	0,9	1	2,6	0	0,0	0	0,0
р-значение между группами			p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ > 0,05					

Таким образом, очевидно, что миома матки в репродуктивном возрасте имеет тенденцию к рецидивированию, а также может быть резистентна к медикаментозным вариантам терапии.

2.6 Сопутствующая экстрагенитальная патология у пациенток обследованных групп

Пациентки были обследованы на наличие экстрагенитальной патологии. Хронический гастрит и/или гастродуоденит диагностирован у 36 пациенток (30,8 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии ремиссии) у 8 (6,8 %), хронический холецистит у 3 (2,6 %), хронический энтероколит у 6 (5,1 %), гипертония у 3 (2,6 %), гипотония у 29 (24,8 %), хронический пиелонефрит у 14 (12 %), хронический цистит у 15 (12,8 %), ДЖВП у 5 (4,3 %), диффузный нетоксический зоб у 7 (6 %), узловой зоб у 5 (4,3 %), субклинический гипотиреоз у 5 (4,3 %), АИТ у 9 (7,7 %), диффузный фиброаденоматоз молочных желез у 48 (41 %), избыток массы тела у 39 (33,3 %), ожирение у 5 (4,3 %) женщин (таблица 14). Все пациентки находились под наблюдением профильных специалистов, при необходимости проводилась коррекция состояния.

Таблица 14 - Экстрагенитальная патология у пациенток с миомой матки

Вид экстрагенитальной патологии	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36		p-значение между группами
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	
Хронический гастрит/ гастродуоденит	36	30,8	14	36,8	12	27,9	10	27,8	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05 p ₂₋₃
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстно й кишки	8	6,8	3	7,9	2	4,7	3	8,3	
Хронический энтероколит	6	5,1	1	2,6	2	4,7	3	8,3	
Хронический холецистит	3	2,6	3	7,9	0	0,0	0	0,0	
ДЖВП	5	4,3	2	5,3	2	4,7	1	2,8	
Гипертония	3	2,6	1	2,6	1	2,3	1	2,8	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05 p ₂₋₃
Гипотония	29	24,8	8	21,1	12	27,9	9	25,0	
Хронический пиелонефрит	14	12,0	6	15,8	6	14,0	2	5,6	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05 p ₂₋₃
Хронический цистит	15	12,8	6	15,8	6	14,0	3	8,3	
ДНТЗ	7	6,0	2	5,3	4	9,3	1	2,8	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05 p ₂₋₃
Узловой зоб	5	4,3	0	0,0	4	9,3	1	2,8	
Субклинический гипотиреоз	5	4,3	3	7,9	2	4,7	0	0,0	
АИТ	9	7,7	3	7,9	1	2,3	5	13,9	
Диффузный ФАМ МЖ	48	41,0	16	42,1	18	41,9	14	38,9	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05 p ₂₋₃
Избыток массы тела	39	33,3	11	28,9	14	32,6	14	38,9	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , > 0,05

Окончание таблицы 14

Вид экстрагенитальной патологии	Всего N=117		Группа I N = 38		Группа II N = 43		Группа III N = 36		p-значение между группами
	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	Кол- во	Доля, %	
Ожирение 1-2 ст.	5	4,3	2	5,3	3	7,0	0	0,0	p ₂₋₃

Из представленных в таблице 14 данных видно, что у пациенток с миомой матки преобладали следующие варианты сопутствующей экстрагенитальной патологии: доброкачественная патология молочных желез, хронический гастрит/гастродуоденит, хронический пиелонефрит, хронический цистит, соматоформная вегетативная дисфункция по гипотоническому типу и избыток массы тела ($p > 0,05$).

Избыточная масса тела занимает одну из лидирующих позиций в перечне экстрагенитальных нозологических форм, влияет на состояние факторов регуляции репродуктивной функции женщин, и, как следствие, создает предпосылки для формирования миомы матки. Также большое количество женщин имели диффузный фиброаденоматоз молочных желез ($p > 0,05$), что часто сопровождается доброкачественную пролиферативную патологию матки и имеет дисгормональный генез.

2.7 Характеристика показателей гормонального статуса и овариального резерва у пациенток обследованных групп

Проведен анализ исходных показателей гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ и ФСГ), уровня эстрадиола, прогестерона у пациенток сопоставленных групп.

Из представленных в таблице 15 данных видно, что женщины всех групп были сопоставимы по гормональным характеристикам ($p > 0,05$). Однако уровень

ФСГ в группе адьювантной терапии был ниже относительно такового в группах оперативного лечения и монолечения ГЭДон.

Таблица 15 - Гормональные показатели у пациенток с миомой матки в обследованных группах

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
ЛГ, мМЕ/мл	6,7 (1,7)	6,1 (1,6)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ФСГ, мМЕ/мл	6,6 (1,4)	6,0 (1,5)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ЛГ/ФСГ	1,1 (0,6)	1,0 (0,4)	1,1 (1,0)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Пролактин, мМЕ/мл	294,7 (123,6)	325,4 (110,2)	323,2 (84,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Эстрадиол, пг/мл	116,6 (50,7)	121,9 (59,1)	129,0 (60,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Прогестерон, нмоль/мл	40,6 (12,4)	38,9 (9,8)	40,0 (11,3)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$

Всем женщинам проведена оценка состояния овариального резерва до лечения. Был оценен уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллера гормона (АМГ) в крови и количество антральных фолликулов в яичниках при проведении эхографии органов малого таза в период с 2 по 5 дни менструального цикла.

До лечения в группе I уровень ФСГ был достоверно меньше, чем в группах II и III, но был в доверительном интервале нормы.

По уровню АМГ пациентки обследованных групп значимо не отличались. Уровень АМГ составил: 2,3 (0,8) нг/мл, 2,3 (1) нг/мл, 2,5 (1,2) нг/мл соответственно в сопоставляемых группах ($p > 0,05$). Показатель количества антральных фолликулов в яичниках имел различия между группами: 12,7 (2,3) фолликулов, 13,9 (2,2) фолликулов, 15 (2,6) фолликулов в сопоставляемых группах соответственно. В группе оперативного лечения (группа I) исходное КАФ было достоверно меньше, чем в группах 2 и 3 ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$) (таблица 16). Из данных, представленных в таблице 16 видно, что исходно большее количество антральных фолликулов в яичниках наблюдалось в группе медикаментозного лечения.

Таблица 16 - Характеристика овариального резерва у пациенток обследованных групп

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
ФСГ, мМЕ/мл	6,6 (1,4)	6,0 (1,5)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
АМГ, пг/мл	2,3 (0,8)	2,3 (1,0)	2,5 (1,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Количество антральных фолликулов в яичниках	12,7 (2,3)	13,9 (2,2)	15,0 (2,6)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$

Таким образом, из проанализированных данных видно, что все обследуемые пациентки были сопоставимы по характеристикам гормонального статуса. Отмечено, что состояние овариального резерва отличалось между группами,

пациентки групп оперативного лечения имели более низкие показатели ОР по сравнению с пациентками группы медикаментозного лечения, что, вероятно, связано с более выраженным клиническим течением заболевания, и, как следствие, ранее проводимым оперативным вмешательством по поводу миомы матки.

2.8 Степень выраженности признаков анемического синдрома у пациенток обследованных групп

Одним из значимых клинических проявлений миомы матки является обильное менструальное кровотечение, на фоне которого может формироваться железодефицитная анемия. С целью оценки выраженности анемического синдрома всем пациенткам проводилось исследование уровней гемоглобина и ферритина. Среднее значение гемоглобина в сопоставляемых группах было 108,2 (10,6), 107 (9,6), 109,8 (9,8) г/л соответственно. Средние показатели уровня ферритина в группах: 25,1 (16,2), 22,7 (17,4), 27,3 (21,1) мкг/л (таблица 17).

Таблица 17 - Показатели гемоглобина и ферритина у пациенток обследованных групп

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Гемоглобин, г/л	108,2 (10,6)	107,0 (9,6)	109,8 (9,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ферритин, мкг/л	25,1 (16,2)	22,7 (17,4)	27,3 (21,1)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$

Таким образом, все пациентки имели сниженные показатели гемоглобина и ферритина, отличающиеся от оптимальных значений, что можно рассматривать как следствие хронической кровопотери.

2.9 Эхографическая характеристика пациенток обследованных групп до лечения

2.9.1 Эхографическая характеристика линейных размеров и объёма матки у пациенток обследованных групп до лечения

Всем пациенткам до лечения проводилось эхографическое исследование органов малого таза, измерение линейных размеров и объёма матки и доминантного узла, оценка состояния эндометрия и структуры яичников.

Показатели средних линейных размеров и объёма матки представлены в таблице 18. У пациенток оперированных групп до лечения (группы I и II) значения достоверно не отличались и составили соответственно: группа I - длина 64 (9,7) мм, ширина 47,8 (6,6) мм, передне - задний размер 66,1 (10,2) мм, средний объём матки составлял 97,2 (44,8) см³; группа II - длина 61,9 (8) мм, ширина 47,9 (5,3) мм, передне - задний размер 65,3 (7,5) мм, средний объём матки составлял 90,4 (25,6) см³. В группе монолечения ГЭДон (группа III) исходные показатели были несколько меньше по сравнению с группами оперативного лечения и составили: длина 56,9 (8,2) мм, ширина 43,2 (6) мм, передне - задний размер 60,1 (8,4) мм, средний объём матки был 70,8 (27,5) см³.

Таблица 18 - Средние линейные размеры и объём матки у пациенток обследованных групп до лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Длина, мм	64,0 (9,7)	61,9 (8,0)	56,9 (8,2)	p ₁₋₂ > 0,05;

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
				$p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Ширина, мм	47,8 (6,6)	47,9 (5,3)	43,2 (6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$
ПЗР, мм	66,1 (10,2)	65,3 (7,5)	60,1 (8,4)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,01$
Объём, см ³	97,2 (44,8)	90,4 (25,6)	70,8 (27,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$

2.9.2 Эхографическая характеристика линейных размеров и объёма доминантного миоматозного узла у пациенток обследованных групп

Линейные размеры и объём доминантного узла в клинических группах до лечения представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Средние линейные размеры и объём доминантного узла в обследованных группах до лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Длина, мм	48,9 (5,9)	48,5 (6,1)	44,2 (6,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$
Ширина, мм	47,6 (5,8)	47,4 (6,1)	43,3 (5,8)	$p_{1-2} > 0,05$;

Окончание таблицы 19

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
				$p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Толщина, мм	48,0 (5,8)	48,5 (6,8)	45,1 (6,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Объём, см ³	53,1 (15,8)	53,4 (19,3)	41,5 (14,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$

Из представленных данных видно, что размеры и объем миоматозных узлов в группах пациенток, подлежащих оперативному лечению, отличались незначительно. Недостоверная тенденция к уменьшению относительно групп оперативного лечения и адъювантной терапии имела место в группе медикаментозного лечения.

2.9.3 Эхографическая характеристика кровотока в доминантном миоматозном узле у пациенток обследованных групп до лечения

В процессе эхографического исследования органов малого таза в первую фазу менструального цикла проводилась оценка кровотока в миоматозных узлах с применением цветового картирования. В узлах определялась смешанная, периферическая и центральная васкуляризация.

В нашем исследовании мы определяли индекс резистентности (IR) кровотока в миоматозных узлах. Средние значения IR были: 0,54 (0,08), 0,56 (0,11), 0,54 (0,07) в сопоставляемых группах соответственно. Во всех наблюдаемых группах были выделены три типа васкуляризации узлов:

периферический, центральный (интранодулярный) и смешанный. Результаты оценки характера кровотока в миоматозных узлах представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Результаты оценки характера кровотока в миоматозных узлах у пациенток обследованных групп до лечения

Тип васкуляризации	Периферический	IR Среднее (CO)	Центральный	IR Среднее (CO)	Смешанный	IR Среднее (CO)	р-значение по IR внутри группы
Группа I	21	0,53 (0,08)	10	0,58 (0,09)	7	0,54 (0,08)	$p > 0,05$
Группа II	22	0,59 (0,09)	19	0,52 (0,11)	2	0,6 (0,2)	$p > 0,05$
Группа III	18	0,56 (0,06)	8	0,59 (0,08)	10	0,48 (0,07)	$p < 0,01$
р-значение по IR внутри типа между группами		$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$		$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$		$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$	
р-значение по типам между группами	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,001$						

Из данных, представленных в таблице 20 видно, что показатель индекса резистентности кровотока в миоматозных узлах не зависит от типа васкуляризации, но коррелирует с объемом миоматозного узла. В узлах большим объемом наблюдался более низкий показатель IR кровотока.

На первом этапе исследования всем пациенткам также проводилась эхографическая оценка толщины и структуры эндометрия в период с 5 по 7 дни менструального цикла. Толщина эндометрия в группах до лечения составила: 6,3 (0,8) мм, 5,8 (0,9) мм, 5,9 (0,7) мм, соответственно. Во всех случаях эндометрий имел пролиферативную структуру и соответствовал фазе и дню менструального цикла. Учитывая противопоказания к терапии антагонистами рецепторов прогестерона, все пациентки с эхографическими признаками гиперпластического процесса эндометрия, а также с морфологически подтвержденным состоянием

гиперпластических процессов эндометрия были исключены из исследования на первом этапе.

Эхографически различий между объемом яичников в 1 фазу менструального цикла между группами не установлено. В группе медикаментозного лечения отмечалось большее количество антральных фолликулов в яичниках. Во 2 фазу менструального цикла у всех пациенток зафиксировано наличие желтого тела в структуре яичников. Результаты исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Эхографическая характеристика размеров и структуры яичников у пациенток обследованных групп до лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Длина правого яичника, мм	27,2 (4)	26,8 (4,4)	26,8 (2,4)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ширина правого яичника, мм	16,9 (3,5)	16,4 (2,7)	17,7 (4,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Толщина правого яичника, мм	27,4 (4)	30,0 (3,5)	26,9 (4,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Объем правого яичника, см ³	6,8 (2,9)	6,3 (2,5)	6,6 (1,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Длина правого яичника, мм	27,2 (4)	26,8 (4,4)	26,8 (2,4)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ширина правого яичника, мм	16,9 (3,5)	16,4 (2,7)	17,7 (4,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Толщина правого	27,4 (4)	30,0 (3,5)	26,9 (4,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$;

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
яичника, мм				$p_{2-3} > 0,05$
Объем правого яичника, см ³	6,8 (2,9)	6,3 (2,5)	6,6 (1,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Количество фолликулов в правом яичнике	5,9 (0,7)	6,5 (0,9)	7,3 (0,8)	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Длина левого яичника, мм	28,0 (2,9)	26,8 (4,1)	26,1 (2,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$
Ширина левого яичника, мм	17,8 (3,5)	15,3 (2,1)	17 (3,1)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Толщина левого яичника, мм	33,1 (4,0)	28,2 (3,0)	27,3 (3,3)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Объем левого яичника, см ³	8,7 (1,4)	6 (1,1)	6,4 (1,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Количество фолликулов в левом яичнике	5,6 (0,9)	6,4 (1,2)	7 (1,3)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

После проведенного лечения у пациенток всех наблюдаемых групп проводили оценку характеристик менструального цикла, выраженности болевого синдрома и интенсивности менструального кровотечения, динамики показателей гонадотропной функции гипофиза, женских половых гормонов, овариального резерва, анемического синдрома, эхографических показателей матки и миоматозных узлов (в группе консервативного лечения), оценку частоты рецидива миомы матки, частоты наступления беременности, качества жизни у пациенток пролеченных групп.

3.1 Оценка динамики характеристик менструального цикла у пациенток с миомой матки после проведенного лечения

Учитывая одну из приоритетных задач медикаментозного лечения миомы матки в репродуктивном возрасте, которая заключается в сохранении репродуктивного потенциала, нами была проведена катamnестическая оценка характеристик менструального цикла в ближайшем периоде наблюдения (через 3 месяца после лечения) и в отдаленном периоде (через 1 год).

В ближайший период после проведенного лечения (через 3 месяца) у пациенток во всех группах наблюдалось улучшение показателей менструального цикла. Длительность менструального кровотечения сократилась во всех группах и составила: 4,3 (0,7) дня, 4,7 (1) дня, 4,5 (0,7) дня, соответственно. В отдаленный период наблюдения после оперативного лечения (группа I) отмечалось незначительное увеличение данного показателя. При применении ГЭДон наблюдалось сохранение положительной динамики и снижение количества дней менструального кровотечения и через 1 год после лечения.

Через 3 месяца после оперативного лечения в группе I отмечено удлинение менструального цикла с 26,9 до 28,6 дней. К году наблюдения значения приблизились к исходному показателю. В группе II не отмечено изменений длительности менструального цикла в ближайший и отдаленный период наблюдения. В группе III в первом цикле после отмены терапии отмечалось увеличение продолжительности менструального цикла с 27 до 28,4 дней, но к году наблюдения данный показатель приближался к исходному значению и составлял 27,6 дней (таблица 22).

Таблица 22 - Динамика характеристик менструального цикла у пациенток после лечения

Показатель	Длительность менструации, дней Среднее (СО)	р внутри групп	р между группами	Продолжительность менструального цикла, дней Среднее (СО)	р внутри групп	р между группами
Группа I до лечения	5,1 (1,1)	$p_{до-3мес} < 0,001$; $p_{до-1год} < 0,01$; $p_{3мес-1год} < 0,001$	до:	26,9 (2,7)	$p_{до-3мес} < 0,01$; $p_{до-1год} < 0,01$; $p_{3мес-1год} < 0,01$	до:
Группа I через 3 месяца после лечения	4,3 (0,7)		$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$	28,6 (3,7)		$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Группа I через 1 год	5,6 (0,8)		через 3 мес:	26,5 (2,4)		через 3 мес:
Группа II до лечения	5,2 (1,1)	$p_{до-3мес} < 0,01$; $p_{до-1год} < 0,001$; $p_{3мес-1год} > 0,5$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$	27,4 (3,5)	$p_{до-3мес} > 0,5$; $p_{до-1год} > 0,5$; $p_{3мес-1год} > 0,5$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Группа II	4,7 (1,0)			27,3		

Показатель	Длительность менструации, дней Среднее (СО)	р внутри групп	р между группами	Продолжительность менструального цикла, дней Среднее (СО)	р внутри групп	р между группами
через 3 месяца после лечения			через 1 год: р ₁₋₂ <0,001; р ₁₋₃ <0,001; р ₂₋₃ >0,05	(2,7)		через 1 год: р ₁₋₂ > 0,05; р ₁₋₃ > 0,05; р ₂₋₃ > 0,05;
Группа II через 1 год	4,5 (0,6)			27,4 (2,7)		
Группа III до лечения	4,7 (0,9)	р _{до-3мес} > 0,5; р _{до-1год} > 0,5; р _{3мес-1год} > 0,5		27,0 (3,4)	р _{до-3мес} <0,01 р _{до-1год} < 0,01; р _{3мес-1год} >0,5	
Группа III через 3 месяца после лечения	4,5 (0,7)			28,4 (2,8)		
Группа III через 1 год	4,4 (0,5)			27,6 (2,7)		

У всех пациенток была проведена оценка динамики выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения (через 3 месяца и через год). Динамика показателей представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Динамика выраженности боли по шкале ВАШ у пациенток сопоставляемых групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
ВАШ, баллы до лечения	4,8 (2,1)	5,0 (3,2)	4,5 (2,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ВАШ, баллы через 3 месяца после лечения	2,6 (1,4)	3,2 (1,5)	2,8 (1,6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ВАШ, баллы через 1 год после лечения	2,9 (1,8)	3,2 (1,5)	2,9 (1,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	

Из результатов, представленных в таблице видно, что во всех трех сопоставляемых группах наблюдалось значимое снижение выраженности боли ($p < 0,001$) в ближайшем периоде наблюдения через 3 месяца после лечения. В отдаленный период наблюдения в группе I отмечалось незначительное повышение показателя в баллах, в группах II и III показатели оставались стабильно низкими.

Проанализирована выраженность менструального кровотечения с помощью графической шкалы оценки менструальной кровопотери (Pictorial bloodloss assessment chart, PBAC). Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Динамики выраженности менструальной кровопотери у пациенток сопоставляемых групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
РВАС, баллы до лечения	77,9 (23,3)	79,9 (24,5)	72,9 (23,4)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
РВАС, баллы через 3 месяца после лечения	42,1 (13,3)	40,5 (13,5)	39,8 (11,3)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
РВАС, баллы через 1 год после лечения	48,3 (19,0)	41,5 (11,8)	44,5 (18,4)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	

Из результатов, представленных в таблице 24, следует, что более значимое снижение интенсивности менструальной кровопотери отмечено у пациенток, которым было проведено комбинированное лечение – органосохраняющее хирургическое вмешательство с последующим применением ГЭДон в качестве адъювантного лечения и лечении с применением ГЭДон в качестве самостоятельной монотерапии как через 3 месяца, так и через год.

3.2 Динамика концентрации гонадотропных гормонов гипофиза, пролактина, эстрадиола, прогестерона в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

3.2.1 Характеристика гонадотропной и пролактинергической функции гипофиза у пациенток обследованных групп в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

Были исследованы гормональные показатели в динамике после лечения через 3 месяца и через год. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Динамика гонадотропной и пролактинергической функции гипофиза у пациенток сопоставляемых групп после лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
ФСГ, мМЕ/мл до лечения	6,6 (1,4)	6,0 (1,5)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, мМЕ/мл через 3 месяца после лечения	6,8 (1,5)	6,5 (1,5)	7,4 (1,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, мМЕ/мл через 1 год после лечения	7,1 (2,2)	8,0 (2,0)	8,5 (2,7)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	
ЛГ, мМЕ/мл до лечения	6,7 (1,7)	6,1 (1,6)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ЛГ, мМЕ/мл через 3 месяца после лечения	6,6 (1,6)	6,3 (1,5)	7,1 (1,6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ЛГ, мМЕ/мл через 1 год после лечения	7,4 (2,2)	7,7 (2,1)	8,0 (2,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	
ПРЛ, мМЕ/мл до	294,7 (123,6)	325,4 (110,2)	323,2 (84,7)	$p_{1-2} > 0,05$;

Окончание таблицы 25

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
лечения				$p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ПРЛ, мМЕ/мл через 3 месяца после лечения	335,8 (124,0)	324,9 (108,8)	321,8 (101,9)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ПРЛ, мМЕ/мл через 1 год после лечения	345 (113,2)	315,5 (101,5)	331,7 (102,6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$ $p_{\text{до-1год}} < 0,01$ $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	

Из результатов, представленных в таблице 25, следует, что в группах с применением ГЭДон как в качестве адъювантной терапии, так и качестве монолечения отмечается достоверное повышение уровня ФСГ в большей степени в отдаленном периоде наблюдения. Значения ФСГ находились в доверительном интервале нормы.

Также отмечено достоверное изменение уровня ЛГ в сторону его повышения у пациенток, которые получали монотерапию ГЭДон в периоде ближайшего наблюдения (через 3 месяца после лечения) по сравнению с группой адъювантной терапии. Через 1 год после лечения в группах лечения с применением ГЭДон отмечено достоверное повышение уровня ЛГ по сравнению с показателями до лечения (различия внутри групп), тем не менее, значимых различий между группами не получено.

Уровень пролактина после лечения в группе I был достоверно выше и к году наблюдения сохранялся выше исходных значений. В группах II и III значимых различий уровня пролактина после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения не зафиксировано.

Таким образом, из полученных результатов видно, что терапия с применением ГЭДон не имела значимого влияния на гонадотропную и пролактинергическую функцию гипофиза.

3.2.2 Характеристика концентрации эстрадиола и прогестерона у пациенток обследованных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

Проведено исследование динамики концентрации эстрадиола и прогестерона у пациенток обследованных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения. Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Динамика концентрации эстрадиола и прогестерона у пациенток сопоставляемых групп после лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Эстрадиол, пг/мл до лечения	116,6 (50,7)	121,9 (59,2)	129,0 (60,5)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Эстрадиол, пг/мл через 3 месяца после лечения	127,9 (49,6)	134,6 (51,0)	143,7 (71,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Эстрадиол, пг/мл через 1 год после лечения	144,0 (59,7)	144,0 (56,0)	173,3 (86,0)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	
ПРГ, нмоль/мл до лечение	40,6 (12,4)	38,9 (9,8)	40,0 (11,3)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$;

Окончание таблицы 26

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
				$p_{2-3} > 0,05$
ПРГ, нмоль/мл через 3 месяца после лечения	31,9 (13,0)	32,6 (14,5)	37,4 (10,6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ПРГ, нмоль/мл через 1 год после лечения	37,4 (21,0)	37,1 (21,0)	35,9 (18,0)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	

Из результатов, представленных в таблице 26, видно, что через 3 месяца после оперативного лечения в группе I наблюдалось достоверное повышение уровня эстрадиола в первую фазу цикла и оставалось значимо выше к году наблюдения относительно исходных концентраций ($p < 0,01$). В группе II значимых изменений уровня эстрадиола через 3 месяца не наблюдалось, однако к году наблюдения данный показатель был достоверно выше исходных значений и не отличался от значений группы I. В группе III концентрация эстрадиола через 3 месяца после лечения не имела достоверных различий с данными до лечения, но через год была значимо выше относительно показателей до лечения ($p < 0,01$) и составила 173,3 пг/мл. Между группами значимых различий концентрации эстрадиола в ближайшем и отдаленном периоде наблюдений не отмечено ($p > 0,05$).

Концентрация прогестерона через 3 месяца после проведенного лечения у женщин групп I и II достоверно снижалась по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$, $p < 0,01$), к году наблюдения оставалась несколько ниже исходных значений, но незначительно повышалась относительно показателей

ближайшего периода наблюдения. В группе III достоверного изменения концентрации прогестерона по сравнению с исходными значениями внутри группы не наблюдалось как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдений ($p > 0,05$). Достоверных различий уровня прогестерона между группами во всех этапах наблюдения не отмечено ($p > 0,05$).

3.3 Характеристика показателей овариального резерва у пациенток с миомой матки в ближайший и отдаленный периоды после лечения

В качестве оцениваемых показателей, характеризующих состояние овариального резерва, всем пациенткам было проведено исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ), ФСГ, а также эхографически учитывалось количество антральных фолликулов в яичниках на 2 - 3 день менструального цикла через год после лечения (таблица 27). Концентрация ФСГ оценивалась непосредственно после проведенного лечения. Было установлено, что в группе адъювантной терапии через 3 месяца после лечения достоверных различий в уровне ФСГ не обнаружено ($p > 0,5$), однако в отдаленном периоде наблюдения получено достоверно значимое повышение уровня ФСГ ($p < 0,001$), в группе с применением ГЭДон в качестве монотерапии наблюдалось достоверное повышение уровня ФСГ как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения, в большей степени через 1 год, но значения не выходили за пределы референсных. Оценка динамики АМГ показала, что концентрация данного гормона у пациенток прооперированных групп достоверно снижалась как в периоде ближайшего наблюдения (через 3 месяца), так и через 1 год ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями в группах. Достоверных различий между группами в значении АМГ через 3 месяца после лечения не отмечено ($p > 0,05$). В группе медикаментозного лечения с применением ГЭДон значимых различий показателя через 3 месяца и через 1 год наблюдения не получено. Также отмечено

достоверное повышение уровня АМГ у пациенток группы монолечения в отдаленном периоде наблюдения (через 1 год) ($p_{1-3} < 0,01$).

Количество антральных фолликулов через год после лечения в группах хирургического вмешательства достоверно снижалось по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$), а также было достоверно ниже, чем в группе монотерапии ГЭДон ($p_{1-2, 1-3} < 0,001$).

Таблица 27 - Динамика показателей овариального резерва у пациенток сопоставляемых групп в ближайший и отдаленный периоды после лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
ФСГ, мМЕ/мл до лечения	6,6 (1,4)	6,0 (1,5)	6,6 (1,5)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, мМЕ/мл через 3 месяца лечения	6,8 (1,5)	6,5 (1,5)	7,4 (1,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, мМЕ/мл через 1 год после лечения	7,1 (2,2)	8,0 (2,0)	8,5 (2,7)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	
АМГ, нг/мл до лечения	2,3 (0,8)	2,3 (1,0)	2,5 (1,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
АМГ, нг/мл через 3 месяца после лечения	2,0 (0,8)	2,1 (1,0)	2,5 (1,1)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
АМГ, нг/мл через 1 год после лечения	1,9 (0,9)	1,9 (1,1)	2,6 (1,2)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} > 0,05$

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} > 0,5$; $p_{\text{до-1год}} > 0,5$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	
Количество антральных фолликулов до лечения	11,5 (1,3)	12,9 (1,9)	14,4 (1,9)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Количество антральных фолликулов через 1 год после лечения	9,5 (1,0)	12,2 (2,5)	14,7 (2,5)	$p_{1-2} < 0,05(0,001)$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05(0,001)$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-1год}} > 0,5$	

3.4 Оценка динамики признаков анемического синдрома у пациенток обследованных групп в ближайший и отдаленный периоды после лечения

Из полученных результатов видно, что у всех женщин после лечения концентрация гемоглобина стала выше исходных значений. В ближайший период наблюдения в оперированных группах значимых различий не наблюдалось, значение составило 114,8 г/л в обеих группах. В группе медикаментозного лечения концентрация гемоглобина была достоверно выше и составила 117,6 (7) г/л ($p < 0,05$). Через год после лечения снижение концентрации гемоглобина не наблюдалось ни в одной из групп. В группах II и III концентрация гемоглобина

была достоверно выше по сравнению с показателями группы I и составила 119,7 (6,3) и 119,4 (8,1) г/л соответственно ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$).

У пациенток, получавших лечение ГЭДон в качестве самостоятельного лечения концентрация ферритина была достоверно выше и в ближайшем, и в отдаленном периодах наблюдения по сравнению с показателями в группе оперативного лечения ($p < 0,05$). В группе адъювантного лечения концентрация ферритина также была выше значений у пациенток группы оперативного лечения и сопоставима с показателями группы монологения ($p_{2-3} > 0,05$) (таблица 28).

Таблица 28 - Показатели гемоглобина и ферритина у пациенток сопоставляемых групп после лечения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	Группа III N = 36 Среднее (CO)	р-значение между группами
Гемоглобин, г/л до лечения	108,2 (10,6)	107,0 (9,6)	109,8 (9,8)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Гемоглобин, г/л Через 3 месяца после лечения	114,8 (6,2)	114,8 (5,8)	117,6 (7,0)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Гемоглобин, г/л через 1 год после лечения	115,4 (8,4)	119,7 (6,3)	119,4 (8,1)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	
Ферритин, мкг/л до лечения	25,1 (16,2)	22,7 (17,4)	27,3 (21,1)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ферритин, мкг/л через 3 месяца лечения	29,6 (13,6)	34,8 (14,7)	38,2 (19,7)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	Группа III N = 36 Среднее (СО)	р-значение между группами
Ферритин, мкг/л через 1 год после лечения	29,6 (14,2)	35,1 (14,7)	39,5 (19,6)	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$	

3.5 Оценка эхографических показателей исследования матки и доминантного миоматозного узла после лечения в ближайший и отдаленный период наблюдения

Была проведена оценка линейных размеров и объема матки у женщин оперированных групп (группы I и II). В группе III проводили оценку динамики размеров, объема матки и доминантного миоматозного узла после лечения через 3 месяца и через год. В группе консервативного лечения также проводилась оценка динамики кровотока в доминантном узле.

3.5.1 Результаты исследования динамики линейных размеров и объема матки у пациенток оперированных групп

Из представленных результатов видно, что длина матки достоверно уменьшалась в обеих группах (группы I и II), но в группе II динамика была более значимой, чем в группе I. Уменьшение длины матки через 3 месяца после лечения в группах составило 12,7 % и 16,3 % соответственно.

Ширина матки через 3 месяца после лечения не имела достоверных различий между группами, уменьшение размера в группах составило 10,3 % и

15,5 %. В периоде наблюдения через 1 год в группе II ширина матки была достоверно меньше ($p_{1-2} < 0,001$) и не изменилась относительно значений в ближайшем периоде наблюдения. Уменьшение размера к году наблюдения составило 6,2 % и 15 % в группах соответственно.

Передне-задний размер матки (ПЗР) также был достоверно меньше во всех периодах наблюдения в группе II и уменьшился на 16 % к периоду 3-х месячного наблюдения и на 15,9 % к году ($p_{1-2} (3 \text{ мес}) < 0,01$, $p_{1-2} (1 \text{ год}) < 0,001$). В группе I отмечено увеличение ПЗР к году наблюдения после операции (на 7,4 %).

Объем матки также был достоверно меньше в группе II. К периоду наблюдения в три месяца уменьшился на 39,8 %, к году наблюдения уменьшение составило 38,1 % по сравнению с исходными значениями до лечения ($p_{1-2} (ч-з 3 \text{ мес}) < 0,05$; $p_{1-2} (ч-з 1 \text{ год}) < 0,001$). В обеих группах наблюдалось увеличение объема матки к году наблюдения по сравнению с показателем через 3 месяца после лечения. В группе I объем матки увеличился на 25,2 % ($p < 0,001$), в группе II различия были незначимыми - увеличение объема матки составило только 3,2 % ($p > 0,5$) (таблица 29).

Таблица 29 - Динамика линейных размеров и объема матки у пациенток оперированных групп в ближайший и отдаленный период наблюдения

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (CO)	Группа II N = 43 Среднее (CO)	р-значение между группами
Длина матки, мм до лечения	64 (9,7)	61,9 (8,0)	$p > 0,05$
Длина матки, мм через 3 месяца после лечения	55,5 (6,5)	51,4 (5,5)	$p < 0,01$
Длина матки, мм через 1 год после лечения	60,4 (5,8)	52,3 (5,6)	$p < 0,001$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	

Показатель	Группа I N = 38 Среднее (СО)	Группа II N = 43 Среднее (СО)	р-значение между группами
Ширина матки, мм до лечения	47,8 (6,6)	47,9 (5,3)	$p > 0,05$
Ширина матки, мм через 3 месяца после лечения	42,7 (6,1)	40,3 (5,1)	$p > 0,05$
Ширина матки, мм через 1 год после лечения	44,7 (6,3)	40,5 (4,6)	$p < 0,001$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	
ПЗР матки, мм до лечения	66,1 (10,2)	65,3 (7,5)	$p > 0,05$
ПЗР матки, мм через 3 месяца после лечения	57,9 (6,3)	54,5 (5,4)	$p < 0,01$
ПЗР матки, мм через 1 год после лечения	61,9 (5,5)	54,4 (4,1)	$p < 0,001$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	
Объем матки, см ³ до лечения	97,2 (44,8)	90,4 (25,2)	$p > 0,05$
Объем матки, см ³ через 3 месяца после лечения	64,7 (22,2)	52,5 (14,1)	$p < 0,05$
Объем матки, см ³ через 1 год после лечения	78,2 (23,8)	53,7 (13,7)	$p < 0,001$
р-значение внутри группы	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,5$	

3.5.2 Результаты исследования линейных размеров и объема матки, объема и кровотока доминантного миоматозного узла у пациенток после консервативного лечения с применением ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

У пациенток в группе III проведен анализ показателей линейных размеров и объема матки, объема доминантного миоматозного узла и характера кровотока в узле после лечения.

Результаты исследования динамики показателей размеров и объема матки в периоды ближайшего и отдаленного наблюдения после терапии ГЭДон представлены в таблице 30, 31.

Таблица 30 - Динамика показателей размеров и объема матки после лечения с применением ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды (группа III)

Показатель	До лечения Среднее (СО)	Через 3 месяца после лечения Среднее (СО)	Через 1 год после лечения Среднее (СО)	р-значение
Длина матки, мм	57,0 (8,2)	48,6 (8,4)	50,2 (9,5)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$
Ширина матки, мм	43,2 (6,0)	37,2 (5,9)	39,5 (6,8)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$
ПЗР матки, мм	60,1 (8,4)	50,7 (8,5)	53,6 (9,4)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$
Объем матки, см ³	70,8 (27,5)	44,8 (23,0)	53,2 (37,0)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,001$

Таблица 31 - Динамика линейных размеров и объема матки после лечения по сравнению с исходными показателями в сопоставляемых группах (уменьшение в %)

Показатель	Группа I N=38, % Среднее (CO)	Группа II N=43, % Среднее (CO)	Группа III N=36, % Среднее (CO)	р-значение между группами
Длина матки, мм через 3 месяца после лечения	12,7 (6,1)	16,3 (7,9)	14,9 (6,3)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Длина матки, мм через 1 год после лечения	4,6 (8,0)	14,7 (8,3)	11,9 (8,4)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$
Ширина матки, мм через 3 месяца после лечения	10,3 (8,4)	15,5 (7,6)	13,8 (8,6)	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
Ширина матки, мм через 1 год после лечения	6,2 (8,0)	15,0 (8,9)	7,9 (15,4)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ПЗР матки, мм через 3 месяца после лечения	11,8 (6,4)	16,0 (8,0)	15,8 (5,8)	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} > 0,05$
ПЗР матки, мм через 1 год после лечения	5,3 (10,4)	15,9 (7,5)	10,7 (9,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$
Объем матки, см ³ через 3 месяца после лечения	30,5 (12,3)	39,8 (13,8)	37,3 (14,5)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} > 0,05$
Объем матки, см ³ через 1 год после лечения	14,4 (17,8)	38,1 (13,9)	25,1 (29,9)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$

Из проанализированных результатов видно, что имеется достоверное уменьшение линейных размеров и объема матки после терапии ГЭДон. Через 3

месяца после лечения наблюдалось уменьшение длины матки на 14,9 %, ширины матки на 13,8 %, ПЗР на 15,8 %, объема матки на 37,3 % по сравнению с исходными значениями. К году наблюдения отмечалось некоторое увеличение линейных размеров матки по сравнению с данными через 3 месяца после лечения и составило: 3,5 %, 6,5 %, 6,1 % соответственно, объем матки увеличился на 18,1 %, совокупное уменьшение объема матки к году наблюдения составило 25,1 %.

Из таблицы 31 видно, что наилучшие результаты в стабилизации и контроле размеров и объема матки достигнуты в группе оперативного лечения в сочетании с адъювантной терапией ГЭДон (группа II). Менее стабильными оставались показатели в группе I, где наблюдалось менее выраженное уменьшение линейных размеров и объема матки.

3.5.2.1 Результаты исследования динамики объема миоматозного узла в группе монолечения с применением ГЭДон в зависимости от исходного объема узла

Была проведена оценка объема доминантного миоматозного узла в группе монотерапии ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды после лечения. Результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Динамика объема доминантного миоматозного узла после медикаментозного лечения с применением ГЭДон

Показатель	До лечения Среднее (СО)	Через 3 месяца Среднее (СО)	Через 1 год Среднее (СО)	р-значение между группами
Объем доминантного узла, см ³	41,5 (14,8)	19,1 (11,2)	24,7 (27,5)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,001$; $p_{\text{до-1год}} < 0,001$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$

Из результатов, представленных таблице 32, следует, что объем доминантного миоматозного узла после монотерапии ГЭДон значительно

уменьшался ($P_{\text{до-3мес}} < 0,001$, $P_{\text{до-1год}} < 0,001$) к третьему месяцу после лечения на 54 %, к году на 42,7 % от исходных показателей (рисунок 3).

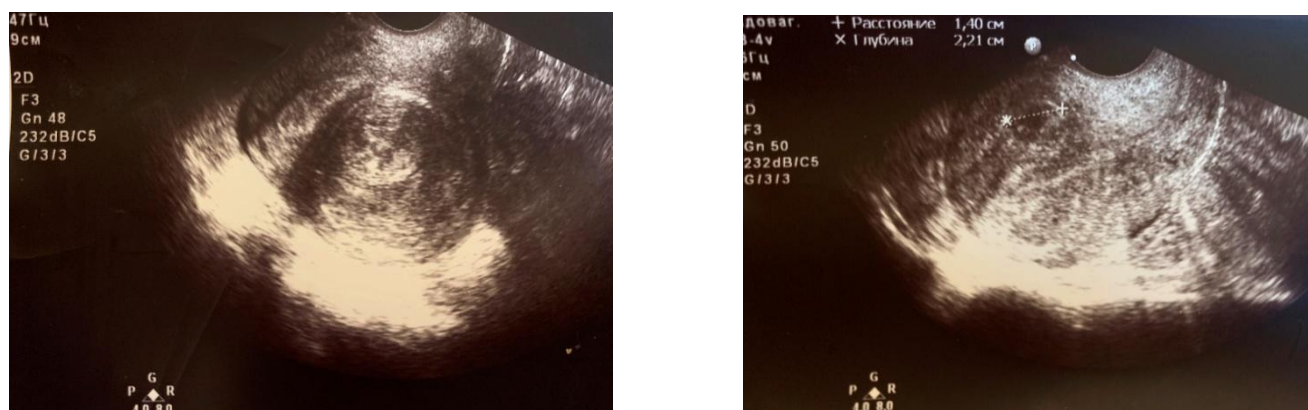


Рисунок 3 - Динамика редукции миоматозного узла после терапии ГЭДонм, 5 тип по FIGO. Слева - до начала терапии, справа - через год после терапии

Анализ зависимости уменьшения доминантного миоматозного узла под действием ГЭДон от исходного объема показал, что при больших и малых размерах он менее эффективен, чем при размерах такового в установленном в результате исследования интервале.

Границы этого интервала были найдены следующим образом. Каждый исходный размер узла выбирался в качестве потенциальной границы эффективности лечения, и сравнивались эффекты по уменьшению объема для всех узлов с исходным размером выше и ниже данного. Если различие значимо, то данный исходный размер мог быть выбран в качестве границы. Оказалось, что значимая разница в эффектах появляется между исходными узлами объемом больше и меньше $28,08 \text{ см}^3$, и исчезает между исходными узлами объемом больше и меньше $58,37 \text{ см}^3$.

Таким образом, значимый эффект определялся для исходного объема узла от $28,08$ до $58,37 \text{ см}^3$. Уменьшение узла в этом интервале, равное $61,7 (12,4) \%$ значимо больше уменьшения размеров узлов, исходный объем которых больше $58,37 \text{ см}^3 - 28,0 (13,3) \%$, $p < 0,001$, и значимо больше уменьшения размеров узлов, исходный объем которых меньше $28,08 \text{ см}^3 - 37,9 (4,7) \%$, $p < 0,001$.

3.5.2.2 Оценка характера кровотока в доминантном миоматозном узле после лечения с применением ГЭДон

Была проведена оценка динамики характера кровотока в доминантном миоматозном узле после монолечения с применением ГЭДон. Результаты исследования представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Динамика изменения индекса резистентности кровотока для различных типов васкуляризации в доминантном миоматозном узле

Тип васкуляризации	До лечения Среднее (CO)		Через 3 месяца после лечения Среднее (CO)		Через 1 год после лечения Среднее (CO)		p-значение по IR внутри типа
	N	IR	N	IR	N	IR	
Периферический	18	0,56 (0,06)	16	0,68 (0,06)	16	0,58 (0,07)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} > 0,05$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$
Центральный	8	0,59 (0,08)	2	0,72 (0,00)	4	0,73 (0,01)	$p_{\text{до-3мес}} > 0,05$; $p_{\text{до-1год}} < 0,01$; $p_{\text{3мес-1год}} > 0,05$
Смешанный	10	0,48 (0,07)	10	0,62 (0,10)	10	0,45 (0,05)	$p_{\text{до-3мес}} < 0,01$; $p_{\text{до-1год}} > 0,05$; $p_{\text{3мес-1год}} < 0,01$

Из результатов, представленных в таблице 33, видно, что индекс резистентности кровотока в доминантном миоматозном узле имел тенденцию к повышению через 3 месяца после лечения, но к году достигал исходных значений в узлах с периферическим типом васкуляризации. В узлах с центральным типом васкуляризации ИР стал достоверно выше после лечения через 3 месяца, такие же значения оставались и через 1 год (рисунок 4). В узлах миомы со смешанным типом кровотока ИР повышался через 3 месяца после лечения ГЭДон, но к году достигал исходных значений. В единичном случае смешанного типа васкуляризации ИР кровотока оставался выше исходных показателей до лечения.

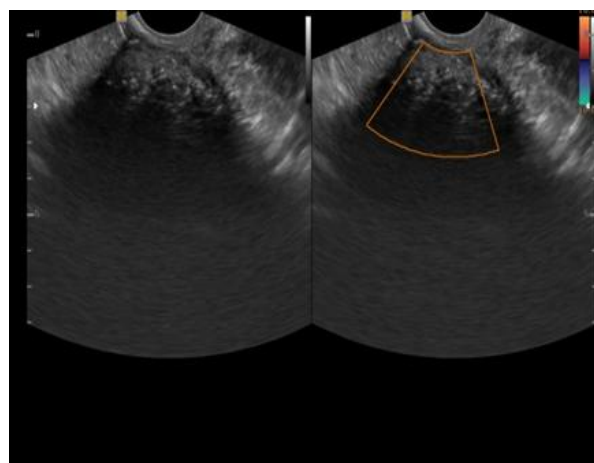
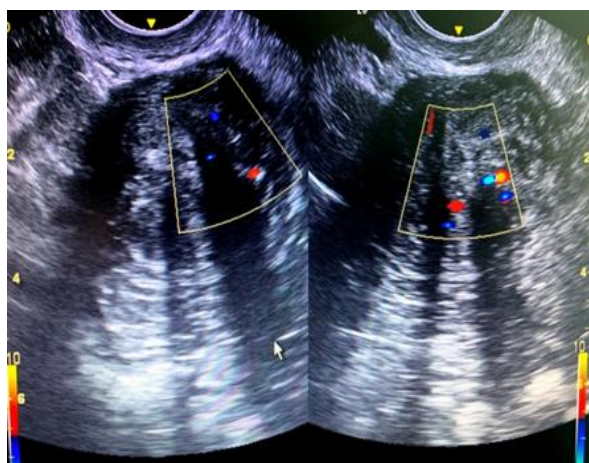


Рисунок 4 - Редукция кровотока в миоматозном узле через 3 месяца после терапии ГЭДон. Слева - до начала терапии, справа - после окончания терапии

Проведено исследование динамики уменьшения объема миоматозных узлов после терапии ГЭДон в зависимости от типа васкуляризации. Результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Показатели динамики уменьшения объема миоматозных узлов в ближайшем периоде после терапии ГЭДон в зависимости от типа васкуляризации

Тип васкуляризации	N	Объем узла, см ³ Среднее (СО)		Уменьшение объема узла, % Среднее (СО)
		До лечения	Через 3 месяца после лечения	
Периферический	18	42,4 (16,7)	23,0 (12,0)	44,6 (15,3)
Центральный	8	50,2 (10,1)	23,3 (7,5)	53,7 (10,9)
Смешанный	10	33,0 (10,3)	8,9 (2,5)	71,0 (10,6)
р-значение между группами				$p_{\text{периф-смеш}} < 0,001;$ $p_{\text{периф-центр}} > 0,05;$ $p_{\text{смеш-центр}} < 0,01$

Была обнаружена корреляция между динамикой уменьшения объема доминантного миоматозного узла и типом его васкуляризации у пациенток в

группе монолечения с применением ГЭДон. Наблюдалось более выраженное уменьшение объема миоматозного узла при смешанном типе кровотока, которое составило 71 % от исходных размеров ($p < 0,01$). В узлах с периферическим типом васкуляризации уменьшение объема узла в динамике составило 44,6 %, с центральным типом - 53,7 %.

3.6 Оценка частоты рецидива миомы матки у пациенток оперированных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

Была проанализирована частота рецидива миомы матки в группах I и II через 3 месяца и через 1 год после лечения. Результаты исследования частоты рецидива миомы матки представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Частота рецидива миомы матки у пациенток оперированных групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения

Показатель	Группа I N=38	Рецидивы, %	Группа II N=43	Рецидивы, %	р между группами
Количество рецидивов через 3 месяца	1	2,6	2	4,7	$p > 0,05$
Количество рецидивов через 1 год	29	78,4	11	26,8	$p < 0,001$

Из представленных в таблице 35 данных видно, что в ближайший период наблюдения через 3 месяца различий в частоте рецидива миомы не наблюдалось ($p > 0,05$). К 1 году наблюдения в группе II частота рецидива миоматозных узлов была достоверно ниже, чем в группе I ($p < 0,001$).

3.7 Результаты оценки качества жизни пациенток с миомой матки после проведенного лечения

Изменение показателей качества жизни пациенток с миомой матки было проанализировано в трех сопоставляемых группах через год после лечения. Для данных целей применялась анкета SF36. Динамика изменения показателей качества жизни в обследованных группах до и после лечения представлена в таблицах 36 и 37.

Таблица 36 - Показатели качества жизни пациенток сопоставляемых групп до лечения

Показатель	Группа I, N=38 среднее (CO)	Группа II, N=43 среднее (CO)	Группа III, N=36 среднее (CO)
Физическое функционирование (PF)	82 (12)	80 (12)	82 (14)
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	84 (27)	80 (29)	79 (28)
Интенсивность боли (BP)	49 (14)	52 (15)	50 (16)
Общее состояние здоровья (GH)	35 (9)	33 (8)	33 (9)
Жизненная активность (VT)	50 (6)	50 (6)	50 (6)
Социальное функционирование (SF)	50 (13)	51 (12)	51 (15)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	78 (21)	70 (26)	62 (28)
Психическое здоровье (MH)	48 (5)	48 (5)	47 (5)

Таблица 37 - Показатели качества жизни пациенток сопоставляемых групп после лечения

Показатель	Группа I, N=38 среднее (CO)	Группа II, N=43 среднее (CO)	Группа III, N=36 среднее (CO)
Физическое функционирование (PF)	79 (8)	88 (8)	88 (9)
Рольное функционирование,	76 (22)	92 (13)	91 (12)

Окончание таблицы 37

Показатель	Группа I, N=38 среднее (CO)	Группа II, N=43 среднее (CO)	Группа III, N=36 среднее (CO)
обусловленное физическим состоянием (RP)			
Интенсивность боли (BP)	73 (13)	70 (15)	74 (14)
Общее состояние здоровья (GH)	37 (8)	37 (8)	37 (8)
Жизненная активность (VT)	54 (6)	55 (5)	54 (7)
Социальное функционирование (SF)	52 (16)	57 (11)	59 (12)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	67 (23)	85 (24)	90 (15)
Психическое здоровье (MH)	49 (7)	50 (7)	50 (5)

Анализ полученных результатов показал, что через год после проведенного лечения пациентки групп II и III имели более высокие показатели, чем пациентки группы I (после оперативного лечения). Более того, в группе I отмечено снижение показателей в некоторых оценочных шкалах.

В группе I наблюдалось ухудшение показателей физического и рольного функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием. Однако отмечалось положительное увеличение показателя интенсивности болевого синдрома (чем менее выражен болевой синдром, тем выше показатель в условных баллах), что составило до оперативного вмешательства 49 (14), а после – 73 (13) соответственно в точках контроля.

В группе II отмечалось улучшение показателей по всем компонентам оценочной шкалы. Более значимое улучшение получено в показателях рольного функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием – 80 (29) – 92 (13) баллов, 70 (26) – 85 (24) баллов, а также в показателе интенсивности боли – 52 (15) – 70 (15) баллов.

В группе медикаментозного монолечения с применением ГЭДон (группа III) также наблюдалось улучшение всех показателей, однако более значимое улучшение отмечено в показателе рольного функционирования, обусловленного

эмоциональным состоянием – 62 (28) – 90 (15) баллов, а также интенсивности боли – 50 (16) – 74 (14) баллов соответственно.

Таким образом, показатели физического функционирования и ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием, были выше в группах II и III, что может быть связано с более низким количеством случаев рецидива миомы матки в течение года после проведенного лечения у данных пациенток.

3.8 Частота наступления беременностей в течение года и их исходов у пациенток сопоставляемых групп после лечения

Проведен учет частоты наступления беременности в течение года наблюдения после лечения и последующие исходы. Из результатов, представленных в таблице 38, следует, что наибольшее количество наступивших беременностей отмечено в группе комбинированного лечения (12), из них трубных беременностей - 2, маточных беременностей - 10. Методом кесарева сечения были родоразрешены 2 пациентки в сроки 39-40 недель, у 8 пациенток роды прошли через естественные родовые пути в сроки 38-41 неделю. В группе оперативного лечения наступило 5 беременностей, из которых – одна неразвивающаяся, в 4 случаях беременность закончилась срочными родами через естественные родовые пути. В группе монолечения всего наступило 6 беременностей, из которых - одна неразвивающаяся, в остальных случаях все пациентки были родоразрешены в сроки 39 - 41 недель через естественные родовые пути.

Таблица 38 - Частоты наступления беременностей в течение 1 года после лечения и последующие исходы

	Беременности					Роды		
	Всего	МБ	ВБ	НБ	В	Всего	Срочные роды через ЕРП	Кесарево сечение
Группа I, N=38	5	5	0	1	0	4	4	0
Группа II, N=43	12	10	2	0	0	10	8	2
Группа III, N=36	6	6	0	1	0	5	5	0
р-значение между группами		$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$					$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$	

Таким образом, большее количество беременностей зафиксировано в группе комбинированного лечения (группа II).

3.9 Оценка частоты побочных явлений на фоне терапии ГЭДон у пациенток групп оперативного лечения с последующей адъювантной терапией и монологического

В группах лечения с применением ГЭДон, как в качестве адъювантной терапии после оперативного лечения, так и в качестве самостоятельного вида лечения миомы матки нами была проведена оценка частоты формирования побочных явлений. Результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Результаты учета частоты возникновения побочных явлений на фоне терапии ГЭДон

Показатель	Значение	Группа II N=43	Доля, %	Группа III N=36	Доля, %	р-значение между группами
Эмоциональное состояние	агрессия	2	4,7	1	2,8	$p > 0,05$
	раздражительность	6	14,0	1	2,8	
	плаксивость	7	16,3	1	2,8	

Окончание таблицы 39

Показатель	Значение	Группа II N=43	Доля, %	Группа III N=36	Доля, %	р-значение между группами
	эмоциональный подъем	0	0	1	2,8	
	без изменений	28	65,0	32	88,8	
Аппетит	повышенный	3	7,0	1	2,8	p>0,05
	пониженный	0	0	2	5,6	
	не изменился	40	93,0	33	91,6	
Либи́до	повысилось	2	4,6	0	0	p>0,05
	понижилось	3	6,9	1	2,8	
	отсутствовало	1	2,3	0	0	
	без изменений	37	86,2	35	97,2	
Ночной сон	нарушен, не заснуть	0	0	1	2,8	p>0,05
	нарушен, прерывистый	4	9,3	3	8,4	
	без изменений	39	90,7	32	88,2	
Приливы	выраженные	0	0	0	0	p>0,05
	редкие умеренные	1	2,3	0	0	
	не было	42	97,7	36	100	
Аменорея	нет	0	0	0	0	p>0,05
	да	43	100	36	100	

Из результатов, представленных в таблице 39, следует, что в обеих группах таковые встречались у небольшого количества пациенток и их частота в группах достоверно не отличалась ($p>0,05$). Чаще всего встречались такие явления, как раздражительность, плаксивость, прерывистый ночной сон. Аменорея развивалась в 100 % случаев.

3.10 Алгоритм индивидуального подхода к выбору метода прегравидарной подготовки больных с миомой матки

На основании результатов, приведенных в нашем исследовании, целесообразно предложить алгоритм выбора тактики ведения пациенток с миомой матки с учетом объема миоматозного узла с точки зрения прегравидарной подготовки, на основании которого следует избирательно относиться к выбору тактики лечения таких пациенток. У пациенток в возрасте 20-39 лет с нереализованными репродуктивными планами и планирующих беременность в ближайшее время, имеющих симптомную миому матки, выбор тактики лечения следует основывать на исходном объеме максимального миоматозного узла. При объеме узла более $58,37 \text{ см}^3$ на первом этапе следует провести оперативное лечение в объеме ЛС - миомэктомии с последующим назначением противорецидивной терапии с применением антагониста прогестероновых рецепторов - ГЭДон в режиме 50 мг в сутки в течение 3 месяцев, далее рекомендовать реализацию репродуктивной функции. Пациенткам с объемом доминантного миоматозного узла менее $28,08 \text{ см}^3$ и отсутствием клинических проявлений заболевания следует рекомендовать планирование беременности без применения лечения. Пациенткам с симптомной миомой матки и объемом доминантного узла в интервале $28,08 - 58,37 \text{ см}^3$ следует предложить медикаментозную консервативную терапию с применением антагониста прогестероновых рецепторов - ГЭДон в режиме 50 мг в сутки в течение 3 месяцев с последующим планированием беременности. Схема алгоритма приведена на рисунке 5.

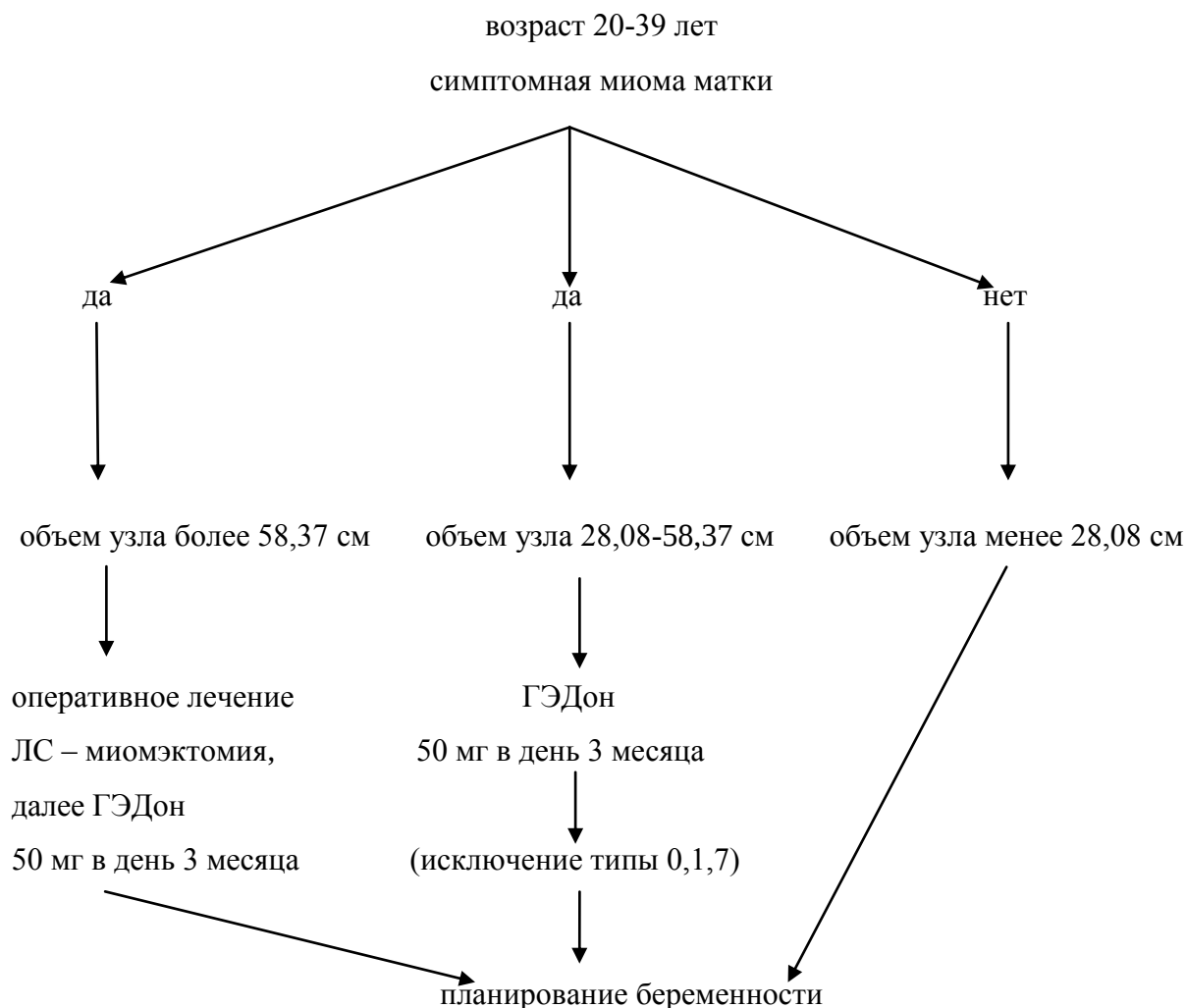


Рисунок 5. Алгоритм индивидуального подхода к выбору метода прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки с применением антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон)

Таким образом, представленные результаты собственного исследования существенно дополняют данные отечественных и зарубежных авторов о необходимости комплексного подхода и активной тактики ведения женщин репродуктивного возраста с миомой матки, и расширяют представление о преимуществах схем терапии миомы матки с включением препаратов из группы антагонистов прогестероновых рецепторов, что позволяет сохранить репродуктивный потенциал.

Комбинированная схема лечения миомы матки в виде сочетания ЛС - миомэктомии с адъювантной терапией с применением ГЭДон показала свою

эффективность в лечении женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Адювантная терапия с применением ГЭДон способствовала значительному сокращению случаев рецидива заболевания, что, безусловно, оптимизирует этап прегравидарной подготовки, помогает избежать повторных оперативных вмешательств на органах малого таза, сохранить и продлить репродуктивный период жизни женщины. Медикаментозное лечение миомы матки в виде монорежима назначения ГЭДон также показало свою высокую эффективность в редукции миоматозных узлов и может быть достойной альтернативой оперативному лечению в качестве этапа прегравидарной подготовки с возможностью избежать хирургического вмешательства и связанных с ним рисков.

При использовании схем лечения с участием ГЭДон не было зафиксировано ни одного случая осложнений. Ни одна пациентка не выбыла из исследования по причине плохой переносимости терапии. Более того, описанные в исследовании побочные явления встречались в небольшом количестве случаев, что свидетельствуют в пользу высокой степени комплаентности терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Миома матки является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологической патологии занимает одну из лидирующих позиций [46].

Статистические данные свидетельствует о широкой распространенности миомы матки среди женщин всех возрастных групп, доля заболеваемости составляет 12-25 % от всей гинекологической патологии и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте [134, 156]. В последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости данной патологии у молодых женщин репродуктивного возраста. По данным Е.М. Вихляевой, лейомиома чаще всего диагностируется в возрасте – после 32 лет, что не противоречит результатам нашего исследования [176].

Известно, что основным методом лечения миомы матки является хирургическое вмешательство. С увеличением частоты встречаемости миомы матки в молодом репродуктивном возрасте особенно актуальной задачей современной гинекологии является использование органосохраняющих методов лечения, цель которых не только сохранить орган как таковой, но и обеспечить в последующем полноценность репродуктивной функции.

Для решения поставленных в настоящем исследовании задач нами проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. После обследования и оценки на соответствие критериям включения и исключения все пациентки с профильной патологией были разделены на 3 группы. В первую группу вошли женщины, которым было проведено оперативное лечение миомы матки в объеме лапароскопической миомэктомии; вторую группу составили пациентки, которым было проведено комбинированное лечение - ЛС - миомэктомия с последующей адъювантной терапией с применением ГЭДон в течение трех месяцев. Третья группа объединила женщин, которые получали монотерапию ГЭДон в течение трех месяцев. Все пациентки имели симптомную миому матки (обильные

менструации с анемическим синдромом постгеморрагического генеза, боли, нарушение функции соседних органов). Показанием к оперативному лечению был быстрый рост узлов миомы, аномальные маточные кровотечения, не поддающиеся коррекции, категорический отказ пациенток от медикаментозной терапии. Пациентки в полном объеме были проинформированы о всех известных преимуществах, недостатках и различиях между предложенными вариантами лечения. Таким образом, очевидно, что сформированные группы были репрезентативны по изучаемой нозологической форме, возрастному и социальному признаку, что обеспечило корректность исследования.

Возраст женщин, принявших участие в исследовании составил от 20 до 39 лет, т.е. соответствовал репродуктивному периоду жизни. Диагноз миомы матки был подтвержден эхографически, а в группах оперативного лечения и гистологически. У всех пациенток проанализированы данные гинекологического, соматического, наследственного анамнеза. Проводилось общее клиническое исследование, гинекологический осмотр, выполнялись клинико – лабораторные обследования, эхографическое исследование органов малого таза трансабдоминальным и трансвагинальным доступами.

Анализ полученных результатов исследования показал, что средний возраст пациенток составил 31,5 (4,6) лет. Больше число обследованных были в возрасте 30-34 года (32,5 %). По уровню образования в контингенте пациенток с миомой матки преобладали женщины с высшим образованием. Анализ социального статуса женщин обследованных групп показал, что большая часть пациенток имели профессиональную деятельность, связанную с умственным трудом (61,5 %) и занимали руководящие должности.

Была проведена оценка семейного положения обследованных. Во всех группах преобладали женщины, состоящие в зарегистрированном браке - 61 (52,1 %).

Таким образом, исходя из анализа полученных данных об уровне образования, семейном положении и виде профессиональной деятельности можно заключить, что в контингенте обследованных пациенток с миомой матки

преобладали высокообразованные, социально и профессионально состоявшиеся женщины. Важным является то, что основная масса участвующих в исследовании планировала реализацию репродуктивной функции в максимально ближайшие сроки.

Проведена оценка возраста манифестации миомы матки у пациенток сопоставляемых групп. Средний возраст составил 28,7 лет ($p > 0,5$). Как видно из полученных результатов, существует тенденция к «омоложению» миомы матки. Полученные данные согласуются с информацией, представленной в литературных источниках [36, 144]. Данный возраст в общей популяции женщин может быть охарактеризован как возраст максимального профессионального, социального становления и самореализации.

Проведен анализ наследственного анамнеза, который показал, что в каждом третьем случае заболевания имел место наследственный фактор, матери пациенток также наблюдались и лечились по поводу миомы матки. Известно, что чем моложе возраст манифестации миомы, тем выше значение наследственной предрасположенности. Полученные нами результаты не противоречат данным отечественных и зарубежных авторов [36, 105, 150].

Были проанализированы показатели репродуктивного здоровья. Согласно данных доступных литературных источников раннее менархе повышает риск развития миомы [99]. В нашем исследовании средний возраст менархе у пациенток сопоставляемых групп составил 12,4 (1,1) лет, что является нормой.

Ранее была установлена обратная зависимость между паритетом родов и возникновением миомы матки. В нашем исследовании всего у 52 пациенток в анамнезе были беременности: 26 пациенток имели по 1 беременности, у 15 пациенток было по 2 беременности, у 7 женщин - по 3, у одной пациентки - 4, и еще у одной женщины было 5 беременностей. Среди них у 15 были только роды, у 37 - роды, искусственные прерывания, самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, внематочные беременности. У 3 пациенток были преждевременные роды, а у 6 пациенток были роды крупным плодом. Как видно из анализа данных, из 52 у 41 пациентки был отягощенный акушерский анамнез,

они имели в анамнезе искусственные прерывания беременности, неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности. Таким образом, полученные результаты не противоречат имеющимся данными в литературе [103].

Анализируя анамнестические данные, нами была предпринята попытка определить значимость факторов, предрасполагающих развитию миомы матки.

Установлено, что из сопутствующей гинекологической патологии преобладали воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта (41 %), воспалительные заболевания органов малого таза (15,4 %) и урогенитальные инфекции (22,2 %). Также отмечена высокая встречаемость эктопии шейки матки (25,6 %), что может рассматриваться как проявление дисгормональных нарушений у данного контингента больных.

Были проанализированы анамнестические данные с позиций ранее проведенного лечения по поводу миомы матки. Всего 35 (29,9 %) женщин ранее уже получали лечение. Из них 24 (20,5 %) было проведено медикаментозное лечение, 11 человек (9,4 %) подверглись оперативным вмешательствам, 8 пациенткам была проведена ЛС - миомэктомия, у 1 пациентки была миомэктомия лапаротомным доступом, у 1 женщины - гистерорезектоскопия, и еще у одной обследованной - ЛС - миомэктомия в сочетании с гистерорезектоскопией.

Таким образом, очевидно, что миома матки в репродуктивном возрасте имеет тенденцию к рецидивированию, а также может быть резистентна к медикаментозным вариантам терапии.

Известно, что одним из факторов, способствующим развитию миомы матки является избыточная масса тела [104, 147, 189].

Анализ полученных результатов нашего исследования показал, что в контингенте больных с миомой матки преобладали пациентки с избытком массы тела (33,3 %). Также лидирующие позиции занимали такие нозологические формы, как хронический гастрит/гастроудоденит (30,8 %), соматоформная вегетативная дисфункция по гипотоническому типу (24,8 %), хронический цистит (12,8 %) и хронический пиелонефрит (12 %).

Примечательным является то, что значимое количество женщин имели диффузный фиброаденоматоз молочных желез (41 %), также имеющий дисгормональный генез, природа которого часто сопровождается доброкачественную пролиферативную патологию матки.

Из 117 обследованных женщин 31 анамнестически применяли оральные гормональные контрацептивы (26,5 %). Данные препараты, содержащие структурные синтетические дериваты половых гормонов, могут быть причиной аутоенсибилизации к прогестерону [70, 75].

30 (25,6 %) пациенток в целях контрацепции использовали прерванный половой контакт, 26 (22,2 %) женщин применяли барьерную контрацепцию, еще 22 (18,8 %) пациентки использовали календарный метод, и только 8 (6,8 %) женщин применяли внутриматочные контрацептивы (в том числе с левоноргестрелом).

Таким образом, одним из часто используемых методов контрацепции среди женщин с миомой матки была оральная гормональная. Следует отметить, что факт приема ГК не повлиял на снижение частоты возникновения миомы матки у женщин обследованных групп, из чего можно заключить, что выводы о применении ГК в лечении миомы матки недостаточно обоснованы. В период обследования и лечения в рамках данного исследования все пациентки применяли барьерный метод контрацепции.

В результате анализа полученных данных установлено, что основными жалобами женщин с миомой матки были обильные менструации, приводящие к постгеморрагической анемии различной степени тяжести, и нециклические тазовые боли (всего 80,3 % пациенток с данными жалобами). Обильные и болезненные менструации имели место у 47 % пациенток, обильные, но безболезненные менструации беспокоили 6,8 % пациенток, у 26,5 % были нециклические тазовые боли.

Болевой синдром оценивался с помощью ВАШ. Из анализа данных видно, что выраженность болевого синдрома со значением более 5 баллов

присутствовала у 47 пациенток (40 %), менее 5 баллов интенсивности болей имели 70 пациенток (60 %).

Выраженность менструального кровотечения нами оценивалась при помощи графической шкалы оценки менструальной кровопотери. Только у 16 человек наблюдалась сумма баллов до 50 (14 %), у 101 человека (86 %) сумма баллов превышала 50.

Таким образом, среди клинических проявлений миомы матки у обследованных пациенток преобладали обильные менструации, что согласуется с данными литературы [4, 22, 24].

Клиническая эффективность примененных схем лечения миомы матки определялась на основании оценки динамики жалоб, характеристик менструального цикла, интенсивности болевого синдрома и выраженности менструального кровотечения.

Катамнестический анализ динамики жалоб в отдаленном периоде после лечения (через год) показал, что во всех группах наблюдалась положительная динамика, но максимальное снижение признаков заболевания имело место у женщин в группах лечения с применением ГЭДон, что согласуется с данными других авторов [23, 40, 43]. Результаты оценки динамики характеристик менструального цикла свидетельствовали о сокращении длительности менструации в периоде наблюдения через 3 месяца во всех группах (4,3 (0,7) дня, 4,7 (1) дня, 4,5 (0,7) дня) соответственно. К году наблюдения в группе оперативного лечения отмечалось незначительное увеличение дней менструального кровотечения в сравнении с показателем до лечения. Согласно результатам нашего исследования, более значимое уменьшение выраженности менструального кровотечения наблюдалось в группах лечения с использованием ГЭДон с достижением наиболее выраженного эффекта к году наблюдения, в группе оперативного лечения обильные менструации возобновились в большем количестве случаев.

Длительность менструального цикла также изменилась в группе оперативного лечения с 26,9 до 28,6 дней в периоде ближайшего наблюдения, но

к моменту отдаленной регистрации результатов лечения значения приблизились к исходным.

Целью лечения миомы матки в репродуктивном возрасте является редукция клинических проявлений заболевания при сохранении и улучшении показателей репродуктивного здоровья женщины.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу эффективности антагонистов прогестероновых рецепторов как в адьювантном режиме так и в режиме монотерапии. В результате лечения достигается стойкий лечебный эффект в отношении коррекции клинических проявлений миомы матки, а именно: снижения интенсивности болевого синдрома, уменьшения объема менструальной кровопотери, редукции гиперполименореи.

При лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста особое внимание необходимо уделять поиску подходов, минимизирующих негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины в целом и овариальный резерв в частности, как объективный критерий способности к физиологическому зачатию.

В нашем исследовании особое место занимала оценка состояния показателей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в ближайший и отдаленный периоды наблюдения после лечения.

Было установлено, что у пациенток, применявших ГЭДон, уровни ЛГ и ФСГ к году наблюдения были несколько выше, чем у пациенток после оперативного лечения, но не выходили за пределы референсных значений. Изменений в концентрации пролактина не наблюдалось ни через 3 месяца, ни через год. Отмечено повышение концентрации эстрадиола через год после лечения во всех группах, что, вероятно, может быть связано с относительным снижением системного влияния прогестерона.

По результатам нашего исследования уровень прогестерона в группах оперативного лечения был ниже, чем в группе монотерапии с применением ГЭДон, где достоверного изменения концентрации не наблюдалось как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдений по сравнению с исходными значениями.

В литературе существует ограниченное количество данных о влиянии различных методов лечения миомы матки на состояние овариального резерва. В нашем исследовании мы получили результаты, свидетельствующие о снижении концентрации АМГ у оперированных пациенток, как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения. У женщин, получавших ГЭДон в качестве самостоятельного лечения, такой закономерности не установлено. Концентрация АМГ в контрольных точках сохранялась стабильной. Тем не менее, показатель ФСГ был выше в группах лечения с применением ГЭДон. Количественные показатели содержания антральных фолликулов в яичниках, учитываемые на 2-3 день менструального цикла, имели тенденции к изменению аналогично концентрации АМГ через год наблюдения и были достоверно ниже у женщин, подвергшихся оперативному лечению.

Известно, что одним из наиболее частых клинических проявлений миомы матки является обильное менструальное кровотечение, которое в большем числе случаев ассоциировано с развитием различной степени тяжести железодефицитной анемией постгеморрагического генеза. В связи с этим представилось целесообразным определить динамику концентрации гемоглобина и ферритина в качестве лабораторного биохимического критерия эффективности лечения миомы матки.

Анализ результатов исследования показал, что терапия с применением ГЭДон способна более значимо модулировать анемический синдром по сравнению с хирургическим вмешательством. Концентрация гемоглобина через 3 месяца после окончания лечения в группах хирургического вмешательства была одинаковой и составила 114,8 г/л ($p_{1-2} > 0,05$), в группе медикаментозного лечения значения были выше - 117,6 г/л ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). В отдаленном периоде наблюдения в группе оперативного лечения концентрация гемоглобина продолжила незначительно повышаться и составила 115,4 (8,4) г/л, при адьювантном лечении и монорежиме ГЭДон показатели были достоверно выше и соответствовали значениям 119,7 (6,3) г/л и 119,4 (8,1) г/л ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$). Концентрация ферритина также была значимо выше после терапии

ГЭДон во все периоды наблюдения. Данные результаты показывают преимущества схем лечения миомы матки с применением ГЭДон, способность значительно снижать объем менструальной кровопотери, а вместе с этим и контролировать ассоциированные с гиперполименореей железодефицитные состояния.

После оперативного лечения миомы матки в объеме органосохраняющего вмешательства происходит уменьшение размеров и объема матки, но сохраняется риск рецидива заболевания. В репродуктивном возрасте проблема рецидивирования заболевания представляется особенно актуальной. Часто возникает потребность в повторных оперативных вмешательствах, зачастую органонуносящих.

Значимым свидетельством эффективности медикаментозной терапии миомы матки является уменьшение размеров и объема как матки, так и самих узлов.

В случае комбинированного лечения целью адъювантной терапии с применением ГЭДон является исключение рецидивов заболевания. Известно, что ГЭДон влияет на объем матки и миоматозных узлов, способствуя редукции кровотока в узле. Нами была проведена эхографическая оценка состояния органов малого таза, в том числе динамики линейных размеров и объема матки у пациенток прооперированных групп. В группе монолечения с применением ГЭДон оценивали динамику линейных размеров и объема матки, а также доминантного миоматозного узла, характеристику кровотока в нем в ближайший и отдаленный периоды наблюдения.

Определена более значимая динамика уменьшения линейных размеров и объема матки в группе с адъювантным лечением через 3 месяца после лечения ($p_{1-2} \text{ (ч-з 3 мес)} < 0,05$). В отдаленном периоде наблюдения в группе оперативного лечения отмечено увеличение объема матки на 25,2 %, в группе комбинированного лечения на 3,2 % ($p_{1-2} \text{ (ч-з 1 год)} < 0,001$).

Объем матки после монотерапии с применением ГЭДон уменьшился на 37,3 % через 3 месяца после лечения, к году наблюдения наблюдалось некоторое

увеличение показателя. Однако, объем матки оставался меньше на 25,1 % по сравнению с показателем до лечения.

В исследованиях А.Л. Тихомирова с соавт. [48] выявлено, что более 90 % клеток миомы содержат рецепторы к прогестерону. Этот факт указывает на активное участие прогестерона в росте миомы. Однако, стоит отметить, что данное влияние реализуется, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они способны в свою очередь повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в миоматозном узле.

Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы является уменьшение размера узлов на фоне применения препарата с антагонистическим к прогестерону эффектом [163]. В нашем исследовании мы проводили оценку динамики уменьшения доминантного миоматозного узла на фоне терапии ГЭДон. В ближайший период после лечения уменьшение составило 54 %, к году наблюдения наметилось незначительное увеличение объема, но показатель оставался значимо меньше по сравнению с исходным значением и составил 42,7 % ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$). Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов [9, 42, 58].

Оценка внутриопухолевого кровотока и определение показателей сосудистой резистентности в узлах миомы представляет большой интерес [33, 53, 60, 123, 166].

Миоматозные узлы получают питание из аркуатных и радиальных ветвей маточных артерий. При цветовом картировании определяется васкуляризация узлов как периферическая, которая осуществляется за счет питающих опухоль маточных сосудов, так и центральная (внутриопухолевая), реализуемая вследствие неоангиогенеза внутри самого узла [30].

В литературе имеются различные данные о связи степени васкуляризации с расположением узлов. По мнению F. Aleem субсерозные миоматозные узлы имеют более выраженную васкуляризацию. Н. Tsuda и соавт. регистрировали максимально высокие значения васкуляризации в субмукозно расположенных узлах [56, 172]. По данным отечественных авторов, в том числе И.А. Озерской

взаимосвязи между локализацией узлов и степенью их васкуляризации не получено [30]. Некоторое повышение максимальной систолической и более значимое повышение конечно-диастолической скорости кровотока в артериях приводит к снижению сосудистого сопротивления, что чаще возникает при миомах больших размеров. Для количественной оценки кровотока в миоматозном узле мы определяли индекс резистентности (ИР), который отражает сопротивление периферической части сосудистого русла. Увеличение ИР проявляется преимущественно в снижении диастолического компонента кровотока, что приводит к повышению показателя. Снижение индекса резистентности (ИР) в маточных артериях, питающих миоматозный узел, свидетельствует о более выраженном неоангиогенезе и, следовательно, о более высокой пролиферативной активности опухоли. Индекс резистентности периферических артерий миоматозного узла по данным различных авторов колеблется от 0,43 до 0,68, а внутриопухолевых артерий - от 0,34 до 0,59 [26, 53].

В нашем исследовании оценка ИР кровотока в миоматозных узлах проводилась в группе монолечения с применением ГЭДон в первую фазу менструального цикла на 5 - 7 день от начала кровянистых выделений. Васкуляризация узлов определялась во всех случаях, среднее значение ИР в группе до лечения - 0,54 (0,07). При оценке типа васкуляризации и индекса резистентности кровотока до лечения в узлах со смешанным типом кровотока наблюдался наименьший показатель ИР и составлял 0,48 (0,07). В первом менструальном цикле после окончания терапии в 28 случаях из 36 сохранялась васкуляризация узлов, в 8 случаях узлы были аваскулярны. Установлено, что после лечения в узлах определялся исключительно периферический тип кровотока и ИР составил 0,66 (0,08). Через год после лечения васкуляризация в узлах определялась в 30 случаях из 36, периферический тип васкуляризации установлен в 29 случаях и ИР составил 0,56 (0,1) ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$), центральный тип васкуляризации не определялся ни в одном случае, смешанный тип васкуляризации определялся в 1 случае и ИР составил 0,58 (0,1) ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,01$). При смешанном типе кровотока отмечалась наибольшая

динамика уменьшения объема доминантного узла, которая составила 71 % ($p < 0,01$).

Рецидив миомы матки у женщин репродуктивного возраста встречается часто. Каждая пятая пациентка после органосохраняющего оперативного лечения нуждается в повторном хирургическом вмешательстве [91, 140, 145, 192]. Риск рецидивов после органосберегающих операций возникает у 15–45 % пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образованием послеоперационных спаек [21, 34, 119]. Для предотвращения повторного образования миомы у женщин в репродуктивном возрасте целесообразно использовать адъювантную терапию, которая направлена на торможение гормональной стимуляции очагов клеточного роста миомы [19, 159].

В нашем исследовании мы применяли ГЭДон после оперативного лечения (группа 2) с целью профилактики рецидива миомы. Оценку частоты рецидива проводили в группах оперативного лечения. В отдаленном периоде наблюдения в группе адъювантной терапии отмечалось значимое снижение случаев повторного образования миоматозных узлов ($p < 0,001$), что составило 26,8 %. В группе оперативного лечения данный показатель был 78,4 %.

Согласно данным И.Ф. Фаткуллина и соавт. частота рецидива миомы матки в течение года у женщин в возрасте 30-40 лет после адъювантного лечения с применением ГЭДон составляет 12,5 (5,2) %. В нашем исследовании данный показатель был выше (26,8 %), что, вероятно, связано с более молодым возрастом наблюдаемого в исследовании контингента женщин.

В последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости миомой матки, особенно среди женщин молодого возраста, что ведет к снижению качества жизни и нарушению репродуктивной функции [14, 18]. В нашем исследовании мы проводили оценку качества жизни женщин с миомой матки, используя анкету SF-36.

Из анализа данных видно, что в группе с применением ГЭДон, как в качестве адъювантной терапии, так и в монорежиме, качество жизни было выше,

чем в группе оперативного лечения без противорецидивной терапии. В обеих группах с применением ГЭДон в ближайший и отдаленный периоды после лечения отмечалось значимое улучшение показателей ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием, а также снижение интенсивности боли. Это может быть связано с более низким числом случаев появления новых (группа II) или роста имеющихся (группа III) миоматозных узлов у пациенток соответствующих групп. Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов [97, 161, 162].

Лечение миомы матки в репродуктивном периоде, особенно как этап прегравидарной подготовки, должно быть направлено в первую очередь на сохранение и продление репродуктивного здоровья женщины. В связи с этим продолжается поиск бережных по отношению к репродуктивным органам методик лечения заболевания. В нашем исследовании мы оценивали частоту наступления беременности после различных вариантов лечения миомы матки в течение года. Данный показатель был выше в группе адьювантной терапии с применением ГЭДон после органосохраняющего оперативного лечения и составил 12 случаев, в группе оперативного лечения - 5, в группе монотерапии ГЭДон - 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя итоги проведенного исследования, можно заключить, что целесообразен персонализированный подход к выбору тактики ведения женщин с миомой матки.

На основании данных, полученных в результате исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Выраженность клинических проявлений миомы матки у женщин репродуктивного возраста поддается большей коррекции при использовании терапии ГЭДон как в качестве адъювантной терапии после ЛС-миомэктомии, так и в качестве монолечения, тем самым сохраняя возможность реализации репродуктивной функции. В случае монорежима терапии миомы матки с применением ГЭДон существует возможность избежать оперативного вмешательства.

2. Уменьшение линейных размеров и объема матки и доминантного миоматозного узла после терапии ГЭДон имеет значительную положительную динамику в ближайшем периоде наблюдения и сохраняется значимой через год после лечения, что позволяет отложить или избежать оперативного вмешательства и сохранить репродуктивный потенциал.

3. При оперативном лечении миомы матки происходит снижение уровня прогестерона, что может повышать риски репродуктивных неудач. Возможно влияние на овариальный резерв, сопровождающийся снижением концентрации АМГ и количества антральных фолликулов в яичниках. Консервативное лечение миомы матки с применением ГЭДон наряду с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся в редукции жалоб и клинических проявлений миомы матки, позволяет избежать отрицательного воздействия на гормонсинтезирующую функцию яичников и овариальный резерв.

4. Сохранение репродуктивной функции женщин представляется оптимальным при использовании комбинированного подхода к лечению миомы матки, заключающегося в ЛС - миомэктомии с последующим

противорецидивным лечением с применением ГЭДон в течение 3 месяцев. Данная схема лечения способна пролонгировать период безоперационного наблюдения и снизить частоту рецидивов заболевания, тем самым оптимизируя прегравидарную подготовку и способствуя достижению беременности.

5. Схемы лечения с применением ГЭДон как в качестве самостоятельного вида лечения, так и в качестве адъювантной терапии улучшают качество жизни пациенток репродуктивного возраста.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. С целью профилактики рецидива миомы матки после органосохраняющего оперативного вмешательства у женщин репродуктивного возраста с нереализованными репродуктивными планами следует проводить адъювантную терапию с применением ГЭДон.

2. Женщинам репродуктивного возраста с симптомной миомой матки следует рекомендовать медикаментозное лечение с применением препаратов группы антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон).

3. Медикаментозную терапию миомы матки у женщин фертильного возраста с нереализованными репродуктивными планами можно рекомендовать с целью предотвращения либо отсрочки хирургического вмешательства и связанных с ним осложнений.

4. Наибольшую редукцию объема миоматозных узлов на фоне медикаментозного лечения с применением ГЭДон следует ожидать при показателях исходного объема от 28,08 до 58,37 см³ и наличии смешанного характера кровотока в узлах.

5. Терапию миомы матки с применением ГЭДон у женщин, планирующих беременность, следует рассматривать как компонент прегравидарной подготовки.

6. Женщинам репродуктивного возраста с миомой матки, клинически проявляющейся обильным менструальным кровотечением, и, как, следствие, анемическим синдромом постгеморрагического генеза, необходимо

рекомендовать медикаментозное лечение с применением антагонистов прогестероновых рецепторов (ГЭДон).

7. При лечении миомы матки у женщин с нереализованными репродуктивными планами и сниженным овариальным резервом следует выбирать препараты, не оказывающие влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и овариальный резерв, например, ГЭДон.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГнРг	—	агонисты гонадотропин-релизинг гормона
АИТ	—	аутоиммунный тиреоидит
АМГ	—	антимюллеров гормон
ВАШ	—	визуально аналоговая шкала
ВМС	—	внутриматочная система
ВОЗ	—	всемирная организация здравоохранения
ГК	—	гормональные контрацептивы
ГЭДон	—	(11-бета, 17 бета)-11-[4-(диметиламино)фенил]-17-гидрокси-17-(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он
ДЖВП	—	дискенезия желчевыводящих путей
ДНТЗ	—	диффузный нетоксический зоб
ЕРП	—	естественные родовые пути
ИМТ	—	индекс массы тела
ИППП	—	инфекции, передающиеся половым путем
ИР (IR)	—	индекс резистентности
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛНГ	—	левоноргестрел
ЛС	—	лапароскопия
ЛТ	—	лопаротомия
МКБ	—	международная классификация болезней
МЦИКЖ	—	межнациональный центр исследования качества жизни
ПЗР	—	передне - задний размер
ПРГ	—	прогестерон
ПРЛ	—	пролактин
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
СМРП	—	селкетивные модуляторы прогестероновых рецепторов
ТТГ	—	тиреотропный гормон

ФАМ МЖ	—	фиброаденоматоз молочных желез
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
КАФ	—	количество антральных фолликулов
ЭКО	—	экстракорпоральное оплодотворение
FIGO	—	(the International Federation of Gynecology and Obstetrics) Международная федерация акушерства и гинекологии
GSTM 1	—	глутатион s-трансфераза
Ki-67	—	антиген клеточной пролиферации
PBAC	—	(Pictorial bloodloss assessment chart) графическая шкала оценки менструальной кровопотери
SF - 36	—	(Health Status Survey) оценка качества жизни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баев, О. Р. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения в схеме с использованием антипрогестина мифепристон [Текст] / О. Р. Баев [и др.] // Медицинский совет. - 2015. - № 9. - С. 72-77.
2. Буянова, С. Н. Современные медикаментозные методы лечения больных с миомой матки, значение стволовых клеток в патофизиологии миомы матки и перспектива создания новых биоинженерных методик реконструкции тканей матки [Текст] / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. Л. Бабунашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18, № 4. - С. 27-34.
3. Веропотвелян, П. Н. Современное представление о миоме матки и ее лечении [Текст] / П. Н. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. - 2016. - № 7 (113). - С. 16.
4. Волков, В. Г. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин [Текст] / В. Г. Волков, Н. В. Гусева, И. А. Горшкова // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. XVIII, № 1. - С. 92-93.
5. Гаджиева, М. Ш. Комплексный подход к снижению риска послеоперационных осложнений у больных с миомой матки и дисбактериозом влагалища [Текст] / М. Ш. Гаджиева, Н. С. М. Омаров // Успехи современной науки. - 2016. - Т. 1, № 4. - С. 148-154.
6. Давыдов, А. И. Принципы терапии и профилактики рецидивов миомы матки у больных репродуктивного периода: реальность и перспективы [Текст] / А. И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - Т. 12, № 1. С. 35-42.
7. Дивакова, Т. С. Антигестаген мифепристон в оптимизации преиндукции и индукции родов [Текст] / Т. С. Дивакова [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й науч. сес. сотр. ун-та, 27-28 янв. 2016 г. - Витебск : ВГМУ, 2016. - С. 173-175. - ISBN 978-985-466-824-6.

8. Дикке, Г. Б. Мифепристон: особенности использования препарата в акушерской и гинекологической практике [Текст] / Г. Б. Дикке, Д. М. Кочев // Заместитель главного врача. - 2013. - № 8. - С. 45-53.
9. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Безоперационное лечение [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, И. Ю. Гончаров // РМЖ. – 2018. - № 2 (1). - С. 3-6.
10. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимова // Доктор.Ру. - 2013. - № 7-1 (85). - С. 29-32.
11. Егорова, А. Т. Современные методы подготовки шейки матки к родам [Текст] / А. Т. Егорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т. 12, № 6. - С. 101-103.
12. Зайдиева, Я. З. Лечение больных с миомой матки: факты и нерешенные вопросы [Текст] / Я. З. Зайдиева, А. В. Глазкова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 2. - С. 37-41.
13. Зацепин, А. В. Сравнение эффективности фармакологических методов антирецидивного лечения миомы матки после консервативной миомэктомии [Текст] / А. В. Зацепин, В. А. Новикова, И. Б. Васина // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 2. - С. 88-93.
14. Ибрагимова, Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием [Текст] / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - N 2. - С. 37- 43.
15. Кажина, М. В. Клиническая эффективность антигестагенов в терапии лейомиомы матки [Текст] / М. В. Кажина [и др.] // Medicus. - 2016. - № 5 (11). - С. 23-27.
16. Карева, Е. Н. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки [Текст] / Е. Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 5. - С. 61-65.

17. Карева, Е. Н. Поиск маркеров прогноза нежелательных эффектов препаратов с антигестагенной активностью в лечении миомы матки [Текст] / Е. Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 4. - С. 94-100.
18. Косей, Н. В. Лейомиома матки (клиника, патогенез, диагностика и лечение) [Текст] : автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Н. В. Косей. – К., 2009. - 36 с.
19. Краснопольский, В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова. - М. : Миклош, 2008. - 160 с.
20. Кузнецова, Н. В. Мифепристон и глюкокортикоидная функция надпочечников: оценка эффектов *in vitro* [Текст] / Н. В. Кузнецова, Н. А. Пальчикова // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Седьмой Всероссийской научнопрактической конференции / Под ред. В. А. Шкурупия. - Новосибирск: ИП Пермяков С. А., 2015. - 368 с.
21. Лебедев, В. А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода [Текст] / В. А. Лебедев, А. И. Давыдов, В. М. Пашков // Трудный пациент. - 2013. - Т. 11, № 8-9. - С. 14-19.
22. Леваков, С. А. Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки [Текст] / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова // Медицинский совет. - 2017. - № 2. - С. 136-141.
23. Леваков, С. А. Опыт консервативного лечения больных с миомой матки [Текст] / С. А. Леваков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 12. - С. 83-89.
24. Логинова, О. Н. Прогестерон и миома матки. Обзор литературы [Текст] / О. Н. Логинова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. – № 1. - С. 92-98.

25. Макарова, Е. С. Подготовка шейки матки к родам мифепристоном в разных дозах [Текст] / Е. С. Макарова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2015. - Т. 22, № 3. - С. 133-138.
26. Медведев, В. М. Рак эндометрия [Текст] / В. М. Медведев, М. А. Чекалова, Л. Е. Терегулова // В книге: Допплерография в гинекологии. Под редакцией Зыкина Б. И., Медведева М.В. - РАВУЗДПГ, Реальное время. - 1-е изд. - М., 2000. - С. 145-149.
27. Можейко, Л. Ф. Миома матки: этиопатогенез, течение беременности и родов [Текст] / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей, К. В. Белонович // Охрана материнства и детства. - 2014. - № 1 (23). - С. 99-103.
28. Можейко, Л. Ф. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки [Текст] / Л. Ф. Можейко, М. Л. Лапотко, В. О. Карбанович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2013. - № 1 (25). - С. 56-61.
29. Недошивин, А. О. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А. О. Недошивин [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1, N 4.
30. Озерская, И. А. Эхография в гинекологии [Текст] / И. А. Озерская // Видар. - 2013. - С. 192-193.
31. Оразов, М. Р. Основы консервативного лечения лейомиомы матки [Текст] / М. Р. Оразов // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 3 (13). - С. 59-71.
32. Пальчикова, Н. А. Влияние интраперитонеального введения мифепристона на глюкокортикоидный статус экспериментальных животных [Текст] / Н. А. Пальчикова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 161, № 2. - С. 218-221.
33. Петракова, С. А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки [Текст] / С. А. Петракова, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 2. - С. 35–38.
34. Политова, А. К. Оптимизация хирургического лечения больной миомой матки [Текст] = Optimization of surgical therapy of uterine myoma patient : автореф. дисс....докт. мед. наук. - М., 2014. - 52 с.

35. Поротикова, И. Е. Современные методы лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) [Текст] / И. Е. Поротикова, Т. Ю. Гаврилова, Л. В. Адамян // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2015. - Т. 14, № 2. - С. 215-224.
36. Радзинский, В. Е. Лечение миомы: вариативность как проблема [Текст] / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, В. А. Хорольский // StatusPraesens. - 2015. – № 13 (26). - С. 39-45.
37. Радзинский, В. Е. Сравнительная эффективность двух схем применения гинестрила при терапии миомы матки [Текст] / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, В. А. Хорольский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. - № 24 (4). - С. 115-121.
38. Резников, М. К. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне выраженной гиперкортизолемии: обзор литературы и клинический случай [Текст] / М. К. Резников, Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // В мире научных открытий. - 2016. - № 6 (78). - С. 24-44.
39. Савицкий, Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) [Текст] / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. - СПб. : ЭЛБИ - СПб, 2000. – 236 с.
40. Самойлова, Т. Е. Возможности и перспективы медикаментозного лечения миомы матки [Текст] / Т. Е. Самойлова, Д. Ж. МаксUTOва // Медицинский совет. - 2013. – № 3. - С. 6-9.
41. Самойлова, Т. Е. Перспективы применения мифепристона в лечении лейомиомы матки [Текст] / Т. Е. Самойлова // Женская консультация. - 2014. - № 1. - С. 17.
42. Самойлова, Т. Е. Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии [Текст] / Т. Е. Самойлова, А. И. Гус, Т. С. Аль-Сейкал. - 14–17 сен. 2004 г.
43. Селихова, М. С. Современные подходы к ведению пациенток с миомой матки [Текст] / М. С. Селихова, С. В. Вдовин // РМЖ. - 2017. - № 26. - С. 1938-1940.

44. Синчихин, С. П. Консервативная монотерапия пациенток с миомой матки [Текст] / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, Л. В. Степанян // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 5. - С. 79-83.
45. Слабожанкина, Е. А. Эффективность ультразвуковой HIFU-абляции миомы матки в зависимости от МР-типов миоматозных узлов [Текст] / Е. А. Слабожанкина, В. М. Китаев, Е. Ф. Кира // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2015. - Т. 10, № 1. - С. 51-55.
46. Смирнова, Т. А. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции. Белорусский государственный медицинский университет [Текст] / Т. А. Смирнова, Л. И. Павшук // Бюллетень сибирской медицины. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 145-152.
47. Тихомиров А. Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения [Текст] / А. Л. Тихомиров. - М., 2013. - 320 с.
48. Тихомиров, А. Л. Миома матки [Текст] / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубин. - М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 176 с.
49. Тихомиров, А. Л. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки [Текст] / А. Л. Тихомиров [и др.] // Медицинский совет. - 2013. - № 7. - С. 10-13.
50. Ткаченко, Л. В. Роль агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в комплексной терапии гиперпластических процессов репродуктивных органов [Текст] / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2014. - Т. LXIII, № 2. - С. 6-11.
51. Фаткуллин, И. Ф. Антигестагены в адъювантной терапии после консервативной миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / И. Ф. Фаткуллин, А. Р. Баканова // Гинекология. - 2012. - № 7 (75). - С. 7-12.
52. Фаткуллин, И. Ф. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции [Текст] / И. Ф. Фаткуллин [и др.] // Доктор.Ру. - 2016. - № 8-9 (125-126). - С. 32-37.

53. Федорова, Е. В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии [Текст] / Е. В. Федорова, А. Д. Липман. - М. : Видар-М, 2002. - 98 с.
54. Федотчева, Т. А. Роль гестагенов и антигестагенов в регуляции пролиферативной активности клеток рака молочной железы [Текст] / Т. А. Федотчева, Н. Л. Шимановский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2005. - Т. 3, № 3. - С. 3-11.
55. Al-Hendy, A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need [Electronic resource] / A. Al-Hendy, E. R. Myers, E. Stewart // Semin Reprod Med. – 2017. - Available at: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1607264>.
56. Aleem, F. Uterine leiomyoma: transvaginal color Doppler studies and new aspects of management [Text] / F. Aleem, M. Predanic // In: Osmer R. Kurjak A (Eds.). Uterus and Ultrasound. Canforth: Parthenon Publishing. – 1995. – P. 61-70.
57. Ayakannu, T. New Insights of Uterine Leiomyoma Pathogenesis: Endocannabinoid System [Electronic resource] / T. Ayakannu [et al.] // Med. Sci. Monit. Basic. Res. - 2019. - Available at: <https://basic.medscimonit.com/abstract/index/idArt/914019>.
58. Bagaria, M. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial [Electronic resource] / Madhu Bagaria [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2009. - Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x>.
59. Banerjee, R. R. Mifepristone Treatment of Cushing's Syndrome in a Pediatric Patient [Electronic resource] / R. R. Banerjee // Pediatrics. – 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0684>.
60. Benacerraf, B. R. Improving the efficiency of gynecologic sonography with 3-dimensional volumes [Text] / B. R. Benacerraf, B. Bromley // J. Ultrasound Med. – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 165–171.

61. Benagiano, G. Selective progesterone receptor modulators: an update [Electronic resource] / Giuseppe Benagiano [et al.] // Expert Opinion on Pharmacother. – 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.914494>.
62. Blasey, C. M. Efficacy and safety of mifepristone for the treatment of psychotic depression [Electronic resource] / Christine Blasey [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2011. - Available at: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182239191>.
63. Boosz, A. S. The conservative and interventional treatment of fibroids [Text] / A. S. Boosz [et al.] // Dtsch Arztebl Int. - 2014. - № 22 (111). - P. 877-883.
64. Borahay, M. A. Statin use and uterine fibroid risk in hyperlipidemia patients: a nested case-control study [Electronic resource] / M. A. Borahay [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.036>.
65. Bosteels, J. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities [Electronic resource] / Jan Bosteels [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2013. - Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub2>.
66. Bouchard, P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology [Text] / P. Bouchard // Gynecol. Endocrinol. - 2014. - Vol. 30, № 10. - P. 683–684.
67. Bouchard, P. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety [Text] / P. Bouchard, N. Chabbert-Buffet, B. C. Fauser // Fertil. Steril. - 2011. - Vol. 96, № 5. - P. 1175–1189.
68. Brakta, S. Role of vitamin D in uterine fibroid biology [Electronic resource] / Soumia Brakta [et al.] // Fertil. Steril. – 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.031>.
69. Brunn, J., Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Electronic resource] / J. Brunn [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1981. - Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070506>.

70. Buchheit, K. M. Progesterone Hypersensitivity: Heterogeneous Manifestations with a Common Trigger [Electronic resource] / K. M. Buchheit, J. A. Bernstein] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. - 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.019>.
71. Bulun, S. E. Uterine stem cells: Linking progesterone to growth [Electronic resource] / S. E. Bulun [et al.] // Semin. Reprod. Med. - 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558451>.
72. Cao, H. Y. Is differential expression of p16INK4a based on the classification of uterine smooth muscle tumors associated with a different prognosis? A meta-analysis [Electronic resource] / H. Y. Cao [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.4238/gmr16019481>.
73. Carbonell, J. L. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial [Text] / J. L. Carbonell [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 115-124.
74. Carbonell, J. L. Treatment of Uterine Myoma with 2.5 or 5 mg Mifepristone Daily during 3 Months with 9 Months Posttreatment Followup: Randomized Clinical Trial [Electronic resource] / J. L. Carbonell [et al.] // ISRN Obstet. Gynecol. – 2013. - Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/649030>.
75. Carp, H. J. A. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss [Electronic resource] / H. J. A. Carp, C. Selmi, Y. Shoenfeld // J. Autoimmun. – 2012. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.016>.
76. Carroll, T. The use of mifepristone in the treatment of Cushing's syndrome [Electronic resource] / T. Carroll, J. W. Findling // Drugs Today (Barc). – 2012. - Available at: <https://doi.org/10.1358/dot.2012.48.8.1841299>.
77. Castinetti, F. The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome [Electronic resource] / F. Castinetti, T. Brue, B. Conte-Devolx // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2012. - Available at: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32835430bf>.
78. Christopoulos, G. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria [Electronic

- resource] / G. Christopoulos [et al.] // BJOG. - 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14362>.
79. Chung, Y. J. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogesterone on myoma cell proliferation in vitro [Electronic resource] / Y. J. Chung [et al.] // Int. J. Med. Sci. - 2014. - Available at: <https://doi.org/10.7150/ijms.7627>.
 80. Ciavattini, A. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation [Electronic resource] / A. Ciavattini [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005698>.
 81. Ciavattini, A. The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study [Electronic resource] / A. Ciavattini [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1302418>.
 82. Ciebia, M. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids [Electronic resource] / M. Ciebia [et al.] // Fertil. Steril. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.007>.
 83. Cohan, P. Pasireotide and mifepristone: new options in the medical management of Cushing's disease [Electronic resource] / P. Cohan // Endocr. Pract. – 2014. - Available at: <https://doi.org/10.4158/EP13127.RA>.
 84. Cossu, G. The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature [Electronic resource] / G. Cossu [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2015. - Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/267831>. Review Article.
 85. Davies, J. Heavy menstrual bleeding: An update on management [Electronic resource] / J. Davies, R. A. Kadir // Thromb. Res. – 2017. - Available at: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30072-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30072-5).
 86. Debono, M. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol: a pilot study [Electronic

- resource] / M. Debono [et al.] // PLoS. One. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060984>.
87. Di Blasio, A. M. The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs [Electronic resource] / A. M. Di Blasio, M. Vignali, D. Gentilini // J. Mol. Endocrinol. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.1530/JME-12-0182>.
 88. Donnez, J. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators [Electronic resource] / J. Donnez [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000229>.
 89. Donnez, J. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids [Text] / J. Donnez [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2012. - № 366. - P. 421-432.
 90. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice [Electronic resource] / J. Donnez, O. Donnez, M. M. Dolmans // Fertil. Steril. - 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.041>.
 91. Doridot, V. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy [Text] / Virginie Doridot [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. - 2001. - Vol. 8, № 4. - P. 495–500.
 92. Drayer, S. M. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas [Electronic resource] / S. M. Drayer, W. H. Catherino // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2015; - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.051>.
 93. Engman, M. S. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment [Text] / M. Engman [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 80-114.
 94. Esteve, J. L. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial [Text] / J.L. Esteve [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 361-369.
 95. Esteve, J. L. Treatment of uterine myoma with 5 or 10 mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind

- randomised clinical trial [Text] / J. L. Esteve [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. - 2012. - № 161. - P. 202–208.
96. Faustino, F. Update on medical treatment of uterine fibroids [Electronic resource] / F. Faustino [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.047>.
 97. Fiscella, K. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial [Text] / K. Fiscella [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2006. - Vol. 108, № 6. – P. 1381-1387.
 98. Fitzhugh, V. A. Leiomyoma of deep soft tissue mimicking calcific myonecrosis [Electronic resource] / V. A. Fitzhugh [et al.] // Radiol. Case. Rep. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2016.08.003>.
 99. Flake, G. P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review [Electronic resource] / G. P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // Environ Health Perspect. – 2003. - Available at: <https://dx.doi.org/10.1289%20%2Fehp.5787>.
 100. Fleseriu, M. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone [Electronic resource] / M. Fleseriu [et al.] // Endocr. Pract. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.4158/EP12149.RA>.
 101. Flimn, M. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States [Text] / M. Flimn [et al.] // J. Obstet Gynecology. - 2006. - Vol. 195, № 4. – P. 955-964.
 102. Fujimoto, A. Suturing method as a factor for uterine vascularity after laparoscopic myomectomy [Electronic resource] / A. Fujimoto [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.02.027>.
 103. Gallagher, C. S. Genetic association studies in uterine fibroids: risk alleles presage the path to personalized therapies [Electronic resource] / C. S. Gallagher, C. C. Morton [et al.] // Semin. Reprod. Med. - 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585401>.
 104. Goodwin, S. C. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry [Electronic resource] / S. C. Goodwin

- [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2008. - Available at: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000296526.71749.c9>.
105. Grebennikova, E. K. Constitutional features of women with hyperplastic diseases of the uterus [Text] / E. K. Grebennikova, V. B. Tskhai, N. N. Medvedeva // Siberian Medical Review. – 2012. – № 4. – P. 34-36.
 106. Ikhen, D. E. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function [Electronic resource] / D. E. Ikhen, S. E. Bulun // Reprod. Sci. – 2018. - Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719117725827>.
 107. Jacobsen, B. M. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoformspecific gene regulation and tumor biology [Electronic resource] / B. M. Jacobsen [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2005. - Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719117725827>.
 108. Jain, D. Mifepristone Therapy in Symptomatic Leiomyomata Using a Variable Dose Pattern with a Favourable Outcome [Text] / D. Jain // J. Midlife Health. - 2018. - Vol. 9, № 2. - P. 65-71.
 109. Jeong, J. H. Expulsion of fibroids to the endometrial cavity after magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment of intramural uterine fibroids [Text] / J. H. Jeong [et al.] // J. Menopausal Med. - 2016. - № 22. - P. 139–145.
 110. Ji, N. [Disease burden on uterine fibroids in China, 1990 and 2016] [Electronic resource] / N. Ji [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2019. - Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.007>.
 111. Ji, Y. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005 [Electronic resource] / Y. Ji [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6490>.
 112. Jiang, W. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review [Text] / W. Jiang [et al.] // Steroids. - 2014. - № 86. - P. 69-78.

113. Juhasz-Böss, I. Two novel classification systems for uterine fibroids and subsequent uterine reconstruction after myomectomy [Electronic resource] / I. Juhasz-Böss [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4268-6>.
114. Kapur, A. Efficacy of Use of Long-Term, Low-Dose Mifepristone for the Treatment of Fibroids [Text] / A. Kapur [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. India. - 2016. - Vol. 66, № 1. - P. 494-498.
115. Karikalan, B. Lipoleiomyoma of the uterus [Electronic resource] / B. Karikalan, T. Pasupathi // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.200052>.
116. Korkmaz, V. Investigation of cardiovascular disease risk in women with uterine leiomyomas [Electronic resource] / V. Korkmaz [et al.] // Ir. J. Med. Sci. - 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1007/s11845-015-1343-0>.
117. Koskas, M. Role of medical treatment for symptomatic leiomyoma management in premenopausal women [Text] / M. Koskas [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). - 2011. - № 40. - P. 858-874.
118. Kulshrestha, V. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma - an experience from a tertiary care hospital from north India [Text] / V. Kulshrestha [et al.] // Indian J. Med Res. – 2013. – Vol. 137, № 6. – P. 1154-1162.
119. Laughlin, S. K. Individualizing the approach to a heterogeneous condition [Electronic resource] / S. K. Laughlin [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2011. - Available at: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820780e3>.
120. Laughlin-Tommaso, S. K. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids [Electronic resource] / S. K. Laughlin-Tommaso [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12266>.
121. Lethaby, A. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding [Electronic resource] / A. Lethaby [et al.] // Cochrane Database

- Syst. Rev. - 2015. - Available at:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126.pub3>.
122. Li, H. W. Ulipristal acetate resembles mifepristone in modulating human fallopian tube function [Text] / H. W. Li [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2156-2162.
 123. Li, L. Zhongguo jieru yingxiang yu zhiliaoxue [Text] / L. Li, G. Cai // Chin. J. Interv. Imag. and Ther. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 16–18.
 124. Liu, C. Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids: A multicenter randomized controlled trial [Electronic resource] / C. Liu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. - Available at:
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006124>.
 125. Lu, Z. Z. Mifepristone inhibites the migration of endometrial cancer cells through regulating H19 methylation [Text] / Z. Z. Lu [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 411-416.
 126. Lusher, S. J. Structural basis for agonism and antagonism for a set of chemically related progesterone receptor modulators [Text] / S. J. Lusher [et al.] // J. Biol. Chem. - 2011. - Vol. 286, № 40. - P. 35079–35086.
 127. Maekawa, R. Genome-wide DNA methylation analysis reveals a potential mechanism for the pathogenesis and development of uterine leiomyomas [Electronic resource] / R. Maekawa [et al.] // PLoS One. – 2013. - Available at:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066632>.
 128. Marciniak, A. New methods of uterine fibroids treatment [Text] / A. Marciniak [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2016. - № 41 (246). – P. 303-305.
 129. Masciocchi, C. Uterine fibroid therapy using interventional radiology mini-invasive treatments: current perspective [Electronic resource] / C. Masciocchi [et al.] // Med. Oncol. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0906-5>.
 130. Mauro, A. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation [Text] / A. Mauro [et al.] // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 4. - P. 95910.

131. McWilliams, M. M. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology [Electronic resource] / M. M. McWilliams, V. M. Chennathukuzhi // Semin. Reprod. Med. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
132. Mehine, M. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing [Electronic resource] / M. Mehine [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302736>.
133. Mehine, M. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing [Electronic resource] / M. Mehine [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.050>.
134. Mgeliashvili, M. V. Indications for myomectomy when planning pregnancy and its influence on the women's reproductive health [Text] / M. V. Mgeliashvili [et al.] // Russian Bulletin of Obstetrician - Gynecologist. – 2010. – № 5. – P. 60-64.
135. Mitro, S. D. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: findings from NHANES, 2001-2006 [Electronic resource] / S. D. Mitro, A. R. Zota // Reprod. Toxicol. - 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.05.013>.
136. Moradan, S. Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Plus Aromatase Inhibitor in the Treatment of Uterine Leiomyoma in Near Menopause Patient: A Case Series Study [Text] / S. Moradan // J. Menopausal. Med. - 2018. - Vol. 24, № 1. - P. 62-66.
137. Morgan, F. H. Mifepristone for management of Cushing's syndrome [Text] / F. H. Morgan, M. J. Laufgraben // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 33, №3. – P. 319-329.
138. NCI. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer [Electronic resource] // National Cancer Institute Web Site: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. - Accessed September 26, 2017.
139. Nelson, A. L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS 12) for prevention of pregnancy for up to five years [Text] / A. L. Nelson // Expert Rev. Clin. Pharmacol. - 2017. - № 10 (8). - P. 833-842.

140. Nishiyama, S. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women [Text] / S. Nishiyama [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. - 2006. - Vol. 61, № 3. - P. 155–159.
141. Oesterreich, S. Associations between genetic variants and the effect of letrozole and exemestane on bone mass and bone turnover [Text] / S. Oesterreich [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. - 2015. - Vol. 154, № 2. - P. 263-273.
142. Paffoni, A. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas [Electronic resource] / A. Paffoni // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1777>.
143. Pavone, D. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids [Text] / D. Pavone [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. - 2018. - № 46. - P. 3-11.
144. Radosa, M. P. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy [Electronic resource] / M. P. Radosa [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.029>.
145. Reed, S. D. The Incidence of Repeat Uterine Surgery following Myomectomy [Text] / S. D. Reed [et al.] // J. Women's Health. - 2006. - Vol. 15, № 9. - P. 1046–1052.
146. Resuehr, D. Progesterone-dependent regulation of endometrial cannabinoid receptor type 1 (CB1-R) expression is disrupted in women with endometriosis and in isolated stromal cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [Electronic resource] / D. Resuehr [et al.] // Fertil. Steril. - 2012. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.009>.
147. Ryzhova, O. O. Pathogenetic aspects of the growth of myomatous nodes. – Uterine Myoma [Text] / O. O. Ryzhova // Ed. I.S. Sidorova. – M. : MIA, 2002. – P. 98-112.
148. Sabry, M. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study [Electronic resource] / M. Sabry [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S38800>.

149. Sagi-Dain, L. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity [Electronic resource] / L. Sagi-Dain [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4273-9>.
150. Saldana, T. M. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk [Text] / T. M. Saldana, M. Moshesh, D. D. Baird // Ann. Epidemiol. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 286-290.
151. Saleh, H. S. Does Uterine Fibroid Adversely Affect Obstetric Outcome of Pregnancy? [Electronic resource] / H. S. Saleh [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018. - Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/8367068>.
152. Sanchez, A. M. Elevated systemic levels of endocannabinoids and related mediators across the menstrual cycle in women with endometriosis [Electronic resource] / A. M. Sanchez [et al.] // Reprod. Sci. - 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719116630414>.
153. Sant'Anna, G. D. Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells [Text] / G. D. Sant'Anna [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2017. – № 16. – P. 1-5.
154. Schreiber, C. A. Ovulation resumption after medical abortion with mifepristone and misoprostol [Text] / C. A. Schreiber [et al.] // Contraception. - 2011. - Vol. 84, № 3. - P. 230-233.
155. Scotchie, J. G. Endocannabinoid regulation in human endometrium across the menstrual cycle [Electronic resource] / J. G. Scotchie [et al.] // Reprod. Sci. - 2015. - Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719114533730>.
156. Shen, Q. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis [Text] / Q. Shen [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100, № 6. – P. 1722-1726.
157. Shen, T. Effects of TGF- β on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization [Electronic resource] / T. Shen [et al.] // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1080/13645706.2017.1300174>.

158. Shin, D. G. Recurrence factors and reproductive outcomes of laparoscopic myomectomy and minilaparotomic myomectomy for uterine leiomyomas [Electronic resource] / D. G. Shin [et al.] // Obstet. Gynecol. Sci. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.193>.
159. Sinha, M. Effectiveness of Mifepristone in the Treatment of Uterine Leiomyomata [Electronic resource] / M. Sinha, A. Kyal, P. Mukhopadhyay // NJOG. – 2013. - Available at: <https://doi.org/10.3126/njog.v8i1.8856>.
160. Sparic, R. Epidemiology of uterine myomas: a review [Electronic resource] / R. Sparic [et al.] // Int. J. Fertil. Steril. - 2016. - Available at: <https://dx.doi.org/10.22074%20%2Fijfs.2015.4599>.
161. Spies, J. B. The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy [Text] / J. B. Spies [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2005. - Vol .106, № 6. – P. 1309-1318.
162. Spies, J. B. The UFS-QOL, a new disease- specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata [Text] / J. B. Spies [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2002. - Vol. 99, № 2. – P. 290-300.
163. Steven, H. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata [Text] / H. Steven [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101, № 2. – P. 243-250.
164. Stewart, E. A. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review [Text] / E. A. Stewart [et al.] // BJOG. - 2017. - № 124 (10). - P. 1501-1512.
165. Stewart, E. A. Uterine fibroids [Electronic resource] / E. A. Stewart [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43>.
166. Su, M. T. Three-dimensional transvaginal ultrasound provides clearer delineation of myometrial invasion in a patient with endometrial cancer and uterine leiomyoma [Text] / M. T. Su [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynec. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 434–436.
167. Sun, Y. Mifepristone: a potential clinical agent based on its anti-progesterone and anti-glucocorticoid properties [Electronic resource] / Y. Sun [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2014. - Available at: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.856410>.

168. Tak, Y. J. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study [Electronic resource] / Y. J. Tak [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005325>.
169. Teymoori, B. A large uterine leiomyoma leading to non-puerperal uterine inversion: A case report [Electronic resource] / B. Teimoori, A. Esmailzadeh // *Int. J. Reprod. Biomed (Yazd)*. – 2017. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340140/>.
170. Touat, M. Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the antiprogesterone receptor agent mifepristone (RU486) [Electronic resource] / M. Touat [et al.] // *Acta. Neurochir (Wien)*. – 2014. – Available at: <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2188-4>.
171. Tristan, M. Mifepristone for uterine fibroids [Electronic resource] / M. Tristan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007687.pub2>.
172. Tsuda, H. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study [Electronic resource] / H. Tsuda [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 1998. – Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.1998.17.1.17>.
173. Uimari, O. Uterine fibroids and cardiovascular risk [Electronic resource] / O. Uimari [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Available at: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew249>.
174. U.S. Breast Cancer Statistics. – Available at: http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics. – Accessed: September 26, 2017.
175. Usluogullari, B. Use of aromatase inhibitors in practice of gynecology [Text] / B. Usluogullari, C. Duvan, C. Usluogullari // *J. Ovarian. Res.* – 2015. – Available at: <https://dx.doi.org/10.1186%20%2Fs13048-015-0131-9>.
176. Vikhlyaeva, E. M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma [Text] / E. M. Vikhlyaeva. – M. : MEDpress-Inform. – 2004. – 400 p.

177. Vilos, G. A. The management of uterine leiomyomas [Text] / G. A. Vilos [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. - 2015. - № 37 (2). - P. 157-178.
178. Wagenfeld, A. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies [Text] / A. Wagenfeld [et al.] // Expert Opin. Ther. Targets. - 2016. - Vol. 20, № 9. - P. 1045–1054.
179. Wagner, B. L. The nuclear corepressors NCoR and SMRT are key regulators of both ligand - and 8-bromcyclic AMP-dependent transcriptional activity of the human progesterone receptor [Electronic resource] / B. L. Wagner [et al.] // Mol. Cell. Biol. –1998. - Available at: <https://doi.org/10.1128/mcb.18.3.1369>.
180. Wang, J. In vitro and in vivo efficacy and safety evaluation of metapristone and mifepristone as cancer metastatic chemopreventive agents. Author links open overlay panel [Electronic resource] / J. Wang [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.017>.
181. Wang, J. Synthesis, spectral characterization, and in vitro cellular activities of metapristone, a potential cancer metastatic chemopreventive agent derived from mifepristone (RU486) [Electronic resource] / J. Wang [et al.] // AAPS J. – 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9559-2>.
182. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual [Text] / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. - 1994.
183. Ware, J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide [Text] / J. E. Ware [et al.] // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. - 1993.
184. Watson, S. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression [Electronic resource] / S. Watson [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2012. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.029>.
185. Weisberg, E. A randomized study of the effect of mifepristone alone or in conjunction with ethinyl estradiol on ovarian function in women using the

- etonogestrel-releasing subdermal implant, Implanon [Text] / E. Weisberg [et al.] // Contraception. - 2011. - Vol. 84, № 6. - P. 600-608.
186. Wise, L. A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause [Electronic resource] / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso // Clin. Obstet. Gynecol. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164>.
 187. Wong, J. Y. Y. Environmental tobacco smoke and risk of late-diagnosis incident fibroids in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) [Electronic resource] / J. Y. Y. Wong [et al.] // Fertil. Steril. – 2016. - Available at: <https://dx.doi.org/10.1016%20%2Fj.fertnstert.2016.06.025>.
 188. Yang, Q. The mechanism and function of epigenetics in uterine leiomyoma development [Electronic resource] / Q. Yang [et al.] // Reprod. Sci. – 2016. - Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719115584449>.
 189. Yang, Y. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women [Text] / Y. Yang [et al.] // J. Women's Health. – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 619-626.
 190. Yatsenko, S. A. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. [Electronic resource] / S. A. Yatsenko [et al.] // Fertil. Steril. – 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.035>.
 191. Yerushalmi, G. M. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study [Text] / G. M. Yerushalmi [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 496-500.
 192. Yoo, E. H. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy [Text] / E. H. Yoo [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2007. - Vol. 14, № 6. - P. 690–697.
 193. Yuan, H. Comparing the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-mullerian hormone levels: a prospective cohort study [Text] / H. Yuan [et al.] // J. Minim. Invasive. Gynecol. - 2015. - № 22 (4). - P. 637-641.

194. Yuk, J. S. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis [Text] / J. S. Yuk [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2017. - № 24 (5). - P. 1322-1329.
195. Zhang, Q. Molecular analyses of 6 different types of uterine smooth muscle tumors: Emphasis in atypical leiomyoma [Electronic resource] / Q. Zhang [et al.] // Cancer. - 2014. - Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.28900>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (информационное)

Визуально - аналоговая шкала интенсивности боли

ФИО:

Дата заполнения:

Интенсивность боли (рисунок А.1):

1-2 балла — легкая боль

3-4 балла — умеренная боль

5-6 баллов — средняя боль

7-8 баллов — сильная боль

9-10 баллов — нестерпимая боль

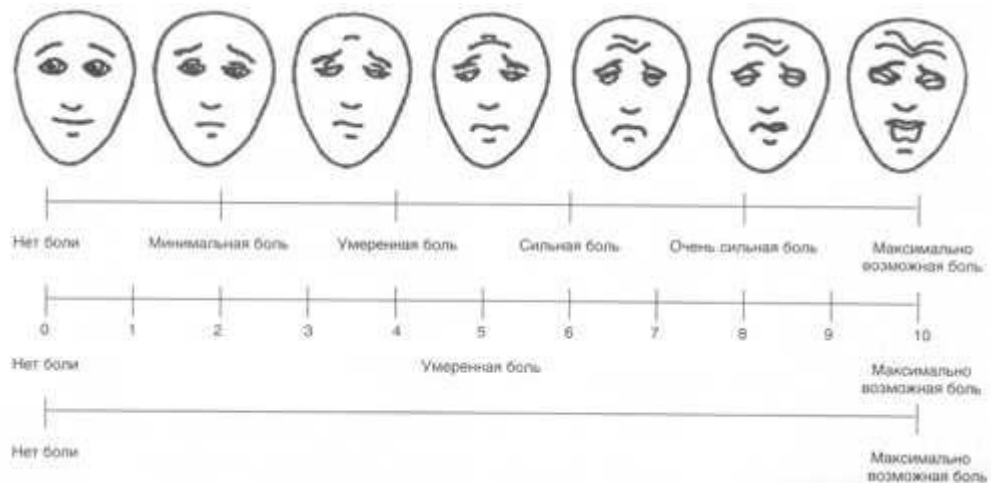


Рисунок А.1 – шкала интенсивности боли

Приложение Б

(справочное)

Графическая оценка величины менструальной кровопотери РВАС

Как использовать РВАС:

- В течение вашей менструации необходимо отметить использование тампонов и гигиенических прокладок, поставив знак отметки в соответствии с днем менструального цикла, которое представлено на графике, как окрашивание вашего гигиенического средства, каждый раз, когда вы меняли его.

- Запись сгустков, соответствующих размеру однорублёвой или десятирублёвой монеты: заполняется строка под соответствующим днем. Например, в 1-й день вы можете написать 10р x 1 и 1р x 3.

- Запишите все случаи смены гигиенического средства, поставив отметку в соответствующей картинке и дню цикла.

Подсчёт (рисунок Б.1):

- Слегка окрашенная прокладка - 1 балл, умеренно окрашенная - 5 баллов, прокладка, которая насыщена кровью (рис. 3) соответствует 20 баллам.

- Слегка окрашенный тампон - 1 балл, умеренно окрашенный тампон - 5 баллов и тампон, который полностью насыщен - 10 баллов

- Сгусток размером монеты номиналом 1р - 1 балл, 10р - 5 баллов

Результаты:

В конце менструации подсчитывается суммарный балл. 100 баллов или выше может означать, что у вас есть тяжелая меноррагия, и вы должны проконсультироваться с врачом.

Графическая шкала оценки кровопотери

ФИО:

Первый день менструации

Сумма баллов

День менструации	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Баллы*
Прокладка											
											1
											5
											20
Сгустки (мелкие/крупные)											мелкие-1 крупные-5
Тампон											
											1
											5
											10
Сгустки (мелкие/крупные)											мелкие-1 крупные-5

* баллы за 1 использованную прокладку/тампон
(Higham J.M., 1990)

Рисунок Б.1 – Графическая оценка величины менструальной кровопотери РВАС

Приложение В

(справочное)

АНКЕТА SF-36

(русскоязычная версия, созданная и рекомендованная
Международным центром изучения качества жизни)

Ф.И.О.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

Отличное 1
 Очень хорошее 2
 Хорошее 3
 Посредственное 4
 Плохое 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было год назад.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад 1
 Несколько лучше, чем год назад 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

Да,	Да, немного	Нет,
значительно	ограничивает	совсем не
ограничивает		ограничивает

А. Тяжелые физические нагрузки,

такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Делали не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало1
 Немного2
 Умеренно.....3
 Сильно4
 Очень сильно5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)1
 Очень слабую2
 Слабую3
 Умеренную4
 Сильную5
 Очень сильную6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешала1
 Немного2
 Умеренно3

Сильно4

Очень сильно5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим (ой) духом и печальным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным (ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым (ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим (ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время1
 Большую часть времени2
 Иногда3
 Редко.....4
 Ни разу5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из перечисленных ниже утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение Г
(справочное)

Инструкция по обработке данных, полученных с
помощью анкеты SF-36

Анкета имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

- Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

- Интенсивность боли (Bodily pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

- Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

- Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

- Социальное функционирование (Social Functioning – SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

- Психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

- Все шкалы анкеты объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1–4 шкалы) и психический (5–8 шкалы).

- Физический компонент здоровья (Physical health – PH). Составляющие шкалы:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья.

Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН) Составляющие шкалы:

- психическое здоровье;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- жизненная активность.

Вопрос	Шкала	Общий показатель
3а	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF),	Физический компонент здоровья
3б		
3в		
3г		
3д		
3е		
3ж		
3з		
3и		
3к		
4а	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	
4б		
4в		
4г		
7	Интенсивность боли (Body pain– BP)	
8		
1	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	
11а		
11б		
11в		
11г		
9а	Жизненная активность (Vitality– VT)	Психологический компонент здоровья
9д		
9ж		
9и		
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	
10		
5а	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional– RE)	
5б		
5в		

9б	Психическое здоровье (Mental Health– МН)	
9в		
9г		
9е		
9з		

Обработка результатов

1. Значение по шкале «Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)»

1.1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к, по формуле (Г.1):

$$PF_{sum} = PF_{3a} + PF_{3б} + PF_{3в} + PF_{3г} + PF_{3д} + PF_{3е} + PF_{3ж} + PF_{3з} + PF_{3и} + PF_{3к}, \quad (Г.1)$$

1.2. Полученный суммарный балл пересчитайте по формуле (Г.2):

$$PF = ((PF_{sum} - 10) / 20) * 100, \quad (Г.2)$$

2. Значение по шкале «Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)»

2.1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы 4а, 4б, 4г, 4д, по формуле (Г.3):

$$RP_{sum} = RP_{4a} + RP_{4б} + RP_{4г} + RP_{4д}, \quad (Г.3)$$

2.2. Полученный суммарный балл пересчитайте, по формуле (Г.4):

$$RP = ((RP_{sum} - 4) / 4) * 100, \quad (Г.4)$$

3. Значение по шкале «Интенсивность боли (Bodily pain – BP)»

4. Перекодируйте баллы, полученные при ответе на вопросы 7 и 8, в соответствии с одним из указанных ключей.

А. Если даны ответы на оба вопроса, то перекодируйте «сырой» балл по каждому вопросу по следующему ключу:

«сырой» балл вопрос 7 (BP7)	пересчетный балл (BP7 ⁷)	«сырой» балл вопрос 8 (BP8)	пересчетный балл (BP8)
1	6	1 и при условии, что BP7=1	6
2	5,4	1 и при условии, что BP7 имеет значение от 2 до 6	5
3	4,2	2	4
4	3,1	3	3
5	2,2	4	2
6	1	5	1

Если дан ответ на вопрос 7 и пропущен ответ на вопрос 8, то перекодируйте «сырой» балл за вопрос 7 по следующему ключу, пересчетный балл для вопроса 8 указывается тот же, что и для седьмого вопроса.

«сырой» балл вопрос 7 (BP7)	пересчетный балл (BP7 ⁷)	пересчетный балл (BP8 ⁷)
1	6	6
2	5,4	5,4
3	4,2	4,2
4	3,1	3,1
5	2,2	2,2
6	1	1

Если дан ответ на вопрос 8 и пропущен ответ на вопрос 7, то перекодируйте «сырой» балл за вопрос 8 по следующему ключу, пересчетный балл для вопроса 7 указывается тот же, что и для восьмого вопроса.

«сырой» балл вопрос 8 (BP8)	пересчетный балл (BP8'')	пересчетный балл (BP7'')
1	6	6
2	4,75	4,75
3	3,5	3,5
4	2,25	2,25
5	1	1

Подсчитайте значение по шкале по формуле (Г.5):

$$BP = [((BP7'' + BP8'') - 2) / 10] * 100, \quad (Г.5)$$

5. Значение по шкале «Общее состояние здоровья (General Health - GH)»

Перекодируйте вопрос 1 по ключу:

«сырой» балл вопрос 1 (GH1)	пересчетный балл (GH1)
1	5
2	4,4
3	3,4
4	2
5	1

Перекодируйте вопрос 11б по ключу:

«сырой» балл вопрос 11б (GH11б)	пересчетный балл (GH11б)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Перекодируйте вопрос 11Г по ключу:

«сырой» балл вопрос 11Г (GH11Г)	пересчетный балл (GH11Г)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Подсчитайте сумму по формуле (Г.6):

$$GH_{sum} = GH1'' + GH11a + GH11б'' + GH11в + GH11г'', \quad (Г.6)$$

Подсчитайте значение шкалы по формуле (Г.7):

$$GH = ((GH_{sum} - 5) / 20) * 100, \quad (Г.7)$$

6. Значение по шкале «Жизненная активность (Vitality – VT)»

Перекодируйте вопрос 9а по ключу:

«сырой» балл опрос 9а (VT9а)	пересчетный балл (VT9а'')
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Перекодируйте вопрос 9д по ключу:

«сырой» балл вопрос №9д (VT9д)	пересчетный балл (VT9д’)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Подсчитайте сумму по формуле (Г.8):

$$VT_{\text{sum}} = VT9a'' + VT9д'' + VT9ж + VT9и, \quad (\text{Г.8})$$

Подсчитайте значение шкалы по формуле (Г.9):

$$VT = ((VT_{\text{sum}} - 4) / 20) * 100, \quad (\text{Г.9})$$

7. Значение по шкале «Социальное функционирование (Social Functioning – SF)»

Перекодируйте вопрос 6 по ключу:

«сырой» балл вопрос 6 (SF6)	пересчетный балл (SF6’)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Подсчитайте сумму по формуле (Г.10):

$$SF_{\text{sum}} = SF6'' + SF10, \quad (\text{Г.10})$$

Подсчитайте значение шкалы по формуле (Г.11):

$$SF = ((SF_{\text{sum}} - 2) / 8) * 100, \quad (\text{Г.11})$$

8. Значение по шкале «Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (Role-Emotional – RE)»

Подсчитайте сумму баллов, полученных при ответе на вопросы 5а, 5б, 5в, по формуле (Г.12):

$$RE_{\text{sum}} = RE_{5a} + RE_{5б} + RE_{5в}, \quad (\text{Г.12})$$

Подсчитайте значение шкалы по формуле (Г.13):

$$RE = ((RE_{\text{sum}} - 3) / 3) * 100, \quad (\text{Г.13})$$

9. Значение по шкале «Психическое здоровье (Mental Health – МН)»

Перекодируйте вопрос 9г по ключу:

«сырой» балл вопрос 9г (МН9г)	пересчитанный балл (МН9г’)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Перекодируйте вопрос 9з по ключу:

«сырой» балл вопрос 9з (МН9з)	пересчетный балл (МН9з’)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Подсчитайте сумму по формуле (Г.14):

$$\text{МН sum} = \text{МН9б} + \text{МН9в} + \text{МН9г’’} + \text{МН9е} + \text{МН9з’’}, \quad (\text{Г.14})$$

Подсчитайте значение шкалы по формуле (Г.15):

$$\text{МН} = ((\text{МН sum} - 5) / 25) * 100, \quad (\text{Г.15})$$

Значение общих показателей «Физический компонент здоровья (Physical health – РН)» и «Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН)»⁸

Подсчитайте Z-значения по восьми шкалам анкеты по формулам (Г.16), (Г.17), (Г.18), (Г.19), (Г.20), (Г.21), (Г.22), (Г.23):

$$\text{PF-Z} = (\text{PF} - 84,52404) / 22,89490, \quad (\text{Г.16})$$

$$\text{RP-Z} = (\text{RP} - 81,19907) / 33,797290, \quad (\text{Г.17})$$

$$\text{BP-Z} = (\text{BP} - 75,49196) / 23,558790, \quad (\text{Г.18})$$

$$\text{GH-Z} = (\text{GH} - 72,21316) / 20,16964, \quad (\text{Г.19})$$

$$VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942, \quad (\Gamma.20)$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642, \quad (\Gamma.21)$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717, \quad (\Gamma.22)$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189, \quad (\Gamma.23)$$

Подсчитайте значение показателя «Физический компонент здоровья (PH)» по формулам (Г.24), (Г.25):

$$\begin{aligned} PH_{sum} = & (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + \\ & (SF-Z * 0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + \\ & (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954), \end{aligned} \quad (\Gamma.24)$$

$$PH = (PH_{sum} * 10) + 50, \quad (\Gamma.25)$$

Подсчитайте значение показателя «Психический компонент здоровья (MH)» по формулам (Г.26), (Г.27):

$$\begin{aligned} MH_{sum} = & (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + \\ & (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + \\ & (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571), \end{aligned} \quad (\Gamma.26)$$

$$MH = (MH_{sum} * 10) + 50, \quad (\Gamma.27)$$