

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой:

Д.м.н., профессор Ниаури Д. А.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: Эффективность лечения бесплодия методами
экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки.

Выполнила:

студентка 606 группы

Зайцева Анна Николаевна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Джемлиханова Ляйля Харрясовна

Санкт-Петербург

2016

Оглавление

Список сокращений	3
Введение	4
Актуальность.....	4
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Обзор современной литературы	7
Этиология и патогенез миомы матки.....	7
Классификация миомы матки.....	10
Клинико-диагностические особенности миомы матки.....	11
Особенности лечения миомы матки.....	12
Миома матки и бесплодие.....	14
Возможности миомэктомии в качестве предгравидарной подготовки женщин.....	16
Миома матки и ЭКО.....	18
Материалы и методы исследования	20
Материалы.....	20
Методы исследования.....	21
Результаты исследования	22
Заключение	39
Выводы	42
Список литературы	43

Список сокращений

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

АМГ – антимюллеров гормон

β-ХГЧ - бета субъединица хорионического гонадотропина

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

Введение

Актуальность

Бесплодный брак – одна из наиболее важных медико-социальных проблем 21 века. По данным сайта CDC количество бесплодных пар составляет 10,9% в мире. Россию этот вопрос не обходит стороной: бесплодие является одной из самых важных проблем в области охраны репродуктивного здоровья в России, учитывая низкий уровень рождаемости, широкое распространение искусственных абортов, а также увеличение распространенности инфекций, передающихся половым путем. [3, 18, 25]. Частота бесплодных браков в разных регионах России составляет 8–19%, в крупных городах и промышленно развитых областях она выше. [8]

Миома матки –доброкачественная опухоль миометрия, является одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. В популяции встречается у 20-50% женщин, с увеличением частоты у женщин старшего возраста [11]. По данным патологоанатомических исследований у 80% женщин обнаруживается миома матки [7]. В репродуктивном возрасте, по некоторым данным, частота миомы составляет 20—40%. У женщин с бесплодием миома встречается в 1-2,4% случаев, кроме того от 5 до 10% проблем бесплодия связаны с ее наличием [26]. В последнее время ко времени реализации детородной функции миому матки отмечают все в большем количестве случаев, так как в современном мире идет тенденция к рождению детей в более позднем возрасте. На настоящий момент доказано негативное влияние миомы матки на женскую репродуктивную функцию, при этом как на зачатие, так и вынашивание ребенка [1,18,16, 34]. Стоит отметить, что большинство клинических рекомендаций указывают на то, что консервативная миомэктомия восстанавливает детородную функцию и повышает частоту вынашивания беременности. [3, 10]. Эти характеристики верны для миом больших размеров (>4 см), субмукозной локализации и деформирующей полость. Но необходимо отметить, что некоторые ученые в

своих исследованиях ставят факт негативного воздействия миомы на репродуктивную функцию женщины под сомнение. [24, 28, 33].

Цель исследования

Определить эффективность лечения бесплодия методами ЭКО у женщин с миомой матки.

Задачи исследования

- 1) Определить основные факторы бесплодия у женщин с миомой матки;
- 2) Выделить основные показания к проведению лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки;
- 3) Выявить особенности проведения программ стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки;
- 4) Установить эффективность лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки;
- 5) Установить эффективность лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, перенесших консервативную миомэктомию;
- 6) Оценить исходы беременностей у женщин с миомой матки после проведения лечения бесплодия методом ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

Обзор литературы

Этиология и патогенез миомы матки

Миома матки — моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически изменённых гладкомышечных клеток миометрия. [7]

Вопрос об этиологии и патогенезе миомы матки до настоящего момента остается дискуссионным и до конца не изученным. Проведенные исследования указывают, что к факторам риска, предрасполагающим к появлению миомы матки, относятся возраст более 40 лет, принадлежность к негроидной расе, наследственность (наличие миомы матки у родственниц первой, второй линии родства), отсутствие беременности в анамнезе, позднее менархе, обильные менструации, высокую частоту медицинских абортов, а также сочетание с экстрагенитальной патологией. [4, 11]. К факторам, снижающим риск возникновения миомы матки, относят наличие более 5 беременностей, длительный прием оральных контрацептивов и медроксипрогестерона, курение [11].

В соответствии с особенностями структурных компонентов и характеристиками тканевого обмена выделяют три последовательные стадии морфогенеза миомы матки: 1) образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом; 2) рост опухоли без признаков дифференцировки; 3) рост опухоли с дифференцировкой и созреванием. [9] По особенностям гистогенеза миому подразделяют на пролиферативную и простую. Около 75% всех миом представляют простые миомы, и они характеризуются отсутствием митозов и преобладанием стромы над паренхимой. Наибольший интерес представляют пролиферативные миомы, в которых повышена митотическая активность, соответственно их рост усилен [4]. Миома матки — это опухоль из гладкомышечных клеток и соединительной ткани, которая образуется в результате гипоксии. Опухоль растет как генетически аномальный клон

клеток, происходящий из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста. Факторы, запускающие этот механизм, до конца не изучены. [11] Предполагают, что при миоме первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам (своему «клону»); у других клеток, не принадлежащих к этому «клону», процесс дифференцировки не нарушен. [4] Различный темп роста миоматозных узлов при этом объясняет тот факт, что множественные миомы в одной матке клонально не связаны. Существует две теории возникновения клеток-предшественниц миомы: первая говорит о том, что эти клетки образуются еще в антенатальном периоде, вторая предполагает возможность повреждения клетки во взрослой матке [9]. Первая теория утверждает, что недифференцированные клетки мезенхимы, проходящие длительный период дифференцировки в гладкомышечные клетки с 12 по 31 неделю антенатальной жизни, уязвимы для действия многочисленных факторов, поступающих из организма матери (тропных гормонов, половых стероидов, факторов роста), и окружающей среды. Именно это обуславливает возможность неопластической трансформации клеток и образования клеток-предшественниц, которые после менархе начинают подвергаться постоянному воздействию яичниковых гормонов. [11]

Все работы, посвященные изучению происхождения миомы матки, традиционно начинают с вопроса о наследственности и генетической предрасположенности к этому заболеванию. Доказано, что у женщин в семейном анамнезе которых встречаются случаи миомы, частота заболеваемости вдвое выше чем в популяции. [11] Приблизительно у 40% женщин с миомой матки выявлены аномальные кариотипы, идентифицировано и показано участие двух генов 12q15 и 6p21, которые экспрессируются преимущественно в период эмбрионального развития. [11] А в клетках доброкачественных миом матки выявляются следующие хромосомные аномалии: деления длинного плеча 7-й хромосомы с дефектом

между 7q21 и 7q36; транслокация t (12;14) (q15;q23—24); перестановка 6p21; трисомия 12-й хромосомы; перестановка 10q22; перестановка 13q21—22; деления 3q. Учитывая, что различные хромосомные нарушения обуславливают разные патологические механизмы, можно предположить, что развитие миоматозного узла может идти различными путями. [4] Важная роль в развитии миомы отводится гормональным факторам. Это подтверждает то, что миоматозные узлы редко появляются в допубертатном возрасте, во время беременности они могут увеличиваться в размерах, а с наступлением менопаузы наоборот регрессировать. Также в пользу этого свидетельствует уменьшение размеров улов на фоне приема аналогов релизинг-гормонов, антипрогестероновых препаратов (мефипристон). [4, 5]. Также стоит принимать во внимание тот факт, что в миометрии и эндометрии, окружающий миоматозный узел, происходит локальное повышение концентрации активного эстрогена: эстрадиола, за счет дефекта фермента 3-гидроксистероиддегидрогеназа, который должен переводить эстрадиол в менее активные формы, и активное повышение фермента ароматазы, который наоборот отвечает за синтез эстрадиола в тканях. Таким образом, рассматривается возможность автономности миоматозного узла. [4]

Актуальными остаются вопросы изучения роли иммунной системы в патогенезе миомы. Известно, что иммунная система отвечает за контроль над такими процессами как апоптоз и пролиферация, которые нарушены в тканях миоматозных узлов, что доказывает очаговая гиперплазия миометрия. Доказано, что экспрессия протоонкогена bcl-2 (фактор торможения апоптоза) и Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) повышена в миоматозных узлах. [29] Кроме того, установлено стимулирующее влияние прогестерона и ингибирующее воздействие эстрадиола на экспрессию bcl-2 в миоматозных узлах. Таким образом, значительная экспрессия bcl-2 в клетках миомы по сравнению с нормальным миометрием может быть одним из молекулярных механизмов, способствующих усиленному росту опухоли вследствие торможения апоптоза. [13]

Классификация миомы матки

Клиническая классификация:

1. По локализации и направлению роста:

- Подбрюшинная (субсерозная) форма - 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).
- Внутрстеночная (интерстициальная, интрамуральная) - 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 (нарушение менструального цикла по типу менометроррагии, дисменорреи; болевой синдром различной степени выраженности и характера (тянущие, схваткообразные); признаки сдавления и/или нарушения функции тазовых органов; бесплодие; привычное невынашивание; вторичная анемия).

3. Топографическая классификация миоматозных узлов включает:

Субмукозные миоматозные узлы:

0 тип - субмукозные узлы на ножке – узел целиком находится в полости матки;

I тип - субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50% - в полости матки находится значительная часть узла;

II тип - миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более – в полости матки находится лишь незначительная часть миомы.

Субсерозные миоматозные узлы:

0 тип - субсерозный узел на ножке – узел целиком находится в брюшной полости и соединяется с маткой посредством тонкой ножки;

I тип - субсерозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50% - в брюшной полости находится значительная часть узла;

II тип - субсерозные миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более - в брюшную полость «выступает» лишь незначительная часть узла.

[7]

4. Кроме того миома различается по гистологическим характеристикам: простая; клеточная; митотически активная; причудливая; атипическая; липолейомиома; эпителиоидная; геморрагическая; сосудистая; миксоидная; миома с гематопоэтическими элементами.

5. Клиническая классификация: клинически незначимые миомы или миомы малых размеров; малые множественные миомы матки; миома матки средних размеров; множественная миома матки со средним размером доминантного узла; миома матки больших размеров; субмукозная миома матки; миома матки на ножке; сложная миома матки. [7, 10, 11]

Клинико-диагностические особенности миомы матки

Клинические проявления миомы матки достаточно хорошо изучены на настоящий момент. В 30% случаев заболевания может не давать симптоматики и обнаруживается случайно. В остальных случаях миома проявляется жалобами на увеличение размеров живота, болевой синдром внизу живота и пояснице, гиперполименорею или ациклические маточные кровотечения, которые могут привести к развитию анемии. Особенно стоит обращать внимание на маточные кровотечения в постменопаузальном

возрасте, так как часто они являются первым симптомом онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы. Также может быть нарушение функции соседних органов, особенно при больших размерах миомы: дизурические явления, сдавление мочевого пузыря, диспареуния, снижение либидо. Кроме того, женщины с миомой могут предъявлять жалобы на бесплодие, непосредственная связь чего до сих пор не доказана. [11, 19, 22]

Диагностика миомы матки как правило не вызывает затруднений в настоящее время. Несмотря на часто бессимптомный характер заболевания, при бимануальном исследовании на плановом осмотре гинеколога можно заподозрить наличие миомы: матка может быть увеличена в размерах, ее поверхность будет бугристая, деформированная, и иногда можно отчетливо пропальпировать миоматозные узлы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является самым простым и доступным методом. Для лучшей визуализации узлов можно использовать два датчика: влагалищный и абдоминальный, кроме того дополнить исследование доплерографией, которая позволит оценить васкуляризацию узла и определить динамику его роста. [11] Гистеросальпингография также используется для диагностики миомы, но несмотря на ее высокую чувствительность при внутриматочных заболеваниях, она может давать ложноположительные результаты. [22] Гистероскопия признается одним из наиболее эффективных методов диагностики при субмукозном расположении узлов, так как одновременно она может служить и лечебной манипуляцией. В ряде случаев для уточнения расположения миомы матки применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). [19]

Особенности лечения миомы матки

Лечение женщин с миомой матки является непростой задачей и определяется индивидуально для каждой женщины. Тактика ведения зависит от возраста пациентки, состояния преморбидного фона и репродуктивных

планов, размеров, локализации и количества миоматозных узлов. Проводимые мероприятия можно условно разделить на консервативную терапию и оперативное лечение. Консервативную терапию проводят с целью уменьшения размеров узла, торможения его роста и купирования симптомов заболевания, таких как метррорагии, анемию, боли. Консервативную тактику часто используют в качестве предоперационной подготовки больной, для чего назначают гормональную терапию. Медикаментозная терапия включает в себя применение следующих групп препаратов на выбор: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; прогестины; антипрогестины (мифепристон); ингибиторы ароматаз. К новым группам препаратов относят селективный синтетический модулятор прогестероновых рецепторов улипристала ацетат, который обладает тканеспецифичным антипрогестероновым эффектом. Необходимо помнить, что назначение гормональных препаратов должно быть строго индивидуально с учетом противопоказаний: индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, тромбоэмболии, тромбозы в анамнезе и пр. [11]

Так как гормональная терапия не является решением проблемы и жалобы пациентки могут возобновиться после отмены препаратов, основным методом лечения остается оперативное вмешательство. Показаниями к операции будут являться большие размеры миомы (свыше 12 недель беременности) или ее быстрый рост (более 4 недель беременности за один год); субмукозное или шейечное расположение узла; субсерозный узел; нарушение питания и некроз миоматозного узла; миома матки с менометррорагиями, анемизирующими больную; нарушение функции соседних органов; бесплодие и привычное невынашивание беременности. Противопоказаниями к операции служат: предраковые и злокачественные заболевания органов малого таза; наличие гнойно-воспалительных изменений в органах малого таза. [16] Операция может быть, как радикальной (гистерэктомия) или органосохраняющей (консервативная миомэктомия). Кроме того, врач может использовать различные доступы:

лапаротомический, лапароскопический и гистероскопический и влагалищный доступ. Хирургическое пособие будет зависеть от характеристик миомы, возраста женщины и ее репродуктивных планов и технических возможностей лечебного учреждения. [9]

Так же стоит сказать о таких органосохраняющих методах лечения миомы, как эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) и дистанционное разрушение опухоли фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТкФУЗ). Из недостатков этих методов можно отметить высокую стоимость и требование к наличию высококвалифицированных специалистов и соответствующей технической оснащённости. При эмболизации маточных сосудов прекращается кровоснабжение узла, что приводит к уменьшению его размеров и соответственно уменьшению симптомов заболевания. В большинстве исследований доказана высокая эффективность ЭМА для уменьшения симптомов заболевания, но радикальность такого лечения остается спорной. Кроме того, приводятся данные, показывающие что ЭМА ведет к ряду осложнений: постэмболизационный синдром, снижение функции яичников, атрофия миометрия и эндометрия, аменорея. Соответственно, целесообразность применения ЭМА у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции дискутируется. Принцип МРТкФУЗ заключается в деструкции узла вследствие его коагуляции под воздействием фокусированного ультразвука. Данный метод имеет ряд ограничений: его эффективность доказана только для простых, не пролиферирующих миом или «темных», гипоинтенсивных по результатам МРТ-исследования. Принимая во внимание вышеперечисленные недостатки и тот факт, что МРТкФУЗ эффективен не для всех пациенток, массовое применение данного метода крайне затруднительно. [19]

Миома матки и бесплодие

Исследования показывают, что миома матки встречается у 5-10% женщин с бесплодием, при этом только у 2-3% женщин миома встречается без других сопутствующих факторов бесплодия. Ученым доказать влияние миомы матки на репродуктивную функцию женщины еще не удалось.

Существует несколько механизмов, которые объясняют негативное влияние миомы на наступление беременности. Все нижеперечисленные факторы можно отнести к механическим:

- 1) Смещение шейки матки и деформация полости матки может препятствовать продвижению сперматозоидов;
- 2) Нарушение проходимости маточных труб: обструкция проксимального отдела маточных труб, изменение трубно-овариальной анатомии;
- 3) Нарушение сократительной активности миометрия, которое может препятствовать продвижению спермы или эмбриона в полости или нарушать имплантацию;
- 4) При субмукозном расположении миоматозных узлов возможно нарушение кровоснабжения эндометрия или воспаление эндометрия с секрецией вазоактивных веществ, которое приводят к невозможности имплантации эмбриона. [16, 23].

Некоторые исследования предполагают, что основными факторами нарушения репродуктивной функции при миоме являются гормональные изменения на различных уровнях регуляции. И доказывают эту гипотезу данными о том, что у 56-60% женщин с миомой матки выявляются ановуляторные циклы и двухфазные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы. [16]

Даже при наступившей беременности наличие миомы матки часто грозит ее осложнениями. Так по данным некоторых авторов в 81,2% случаев наблюдалось сочетание осложненного течения беременности с миомой матки. При этом привычное невынашивание встречается в 15-22% случаев, а это в два-три раза больше чем у женщин без миомы. [16] Наиболее часто при

этом встречается угроза преждевременного прерывания 77%. В ряде случаев встречается маточно-плацентарная недостаточность – 39.6%, хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки внутриутробного развития плода. Объясняются эти осложнения тем, что у женщин с миомой матки возникает повышение сократительной активности и возбудимости миометрия, быстрый рост узлов нарушение кровообращения в них, а также недостаточное развитие децидуальной ткани и хориона. [20] Некроз миоматозного узла является наиболее грозным осложнением на любом сроке гестации. В родах у пациенток с миомой матки присутствует высокий риск кровотечения, особенно если плацента локализована в области узла. Также к наиболее часто встречающимся осложнениям относят преждевременное излитие околоплодных вод и аномалии родовой деятельности. [16]

Возможности миомэктомии в качестве предгравидарной подготовки женщин

Как было сказано выше, миома может являться не только причиной бесплодия, но и причиной осложнений во время беременности и родов. Соответственно, это диктует вопрос о необходимости оперативного лечения женщин перед беременностью. Хирургическому лечению подвергается приблизительно 70% всех больных с миомой матки. Естественно, что если женщина желает сохранить свою репродуктивную функцию, то отдается предпочтение консервативно - пластическим операциям. Основной задачей миомэктомии при этом является - восстановление нормальной анатомии матки с целью сохранения менструальной и детородной функции у женщин репродуктивного возраста. Многочисленные работы говорят о том, что оправдано раннее удаление миоматозных узлов из-за угрозы прогрессирования роста миомы и осложнений который могут за этим последовать: анемизация больной, возникновение гормональных и иммунологических сдвигов, нарушения питания узла. Кроме того, чем больше размер и количество узлов, тем выше риск развития

послеоперационных осложнений, которые в дальнейшем могут привести к радикальной операции и потере репродуктивной функции.

После проведенного хирургического лечения реабилитационный период имеет большое значение в восстановлении репродуктивной функции пациентки для снижения рисков осложнений во время беременности. Один из основных аспектов, которым сейчас уделяется внимание, это ведение беременности у женщин с рубцом на матке после миомэктомии. Наличие рубца на матке может привести к большому количеству осложнений: нарушение имплантации плодного яйца и нарушение плацентации, плацентарная недостаточность, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, разрыв матки. Для профилактики этих осложнений существует перечень рекомендаций по реабилитации больных после миомэктомии: профилактика воспалительных процессов в малом тазу, профилактика спаечного процесса; предупреждение развития рецидива опухоли; снижение риска развития вегетоневротических расстройств, дисгормональных и соматических заболеваний. [16] [34]

Не смотря на тот факт, что миомэктомия может привести к развитию осложнений, исследования показывают благоприятный эффект хирургического лечения на наступление беременности. Так, например, одно из отечественных исследований показало, что восстановление фертильности после энуклеации узла произошло в среднем у 33% прооперированных по поводу миомы матки. [12]

Исследователи, изучающие исход программы ЭКО у женщин с миомой матки, миомэктомией и без миомы матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия получили следующие результаты: частота наступления беременности в 1-й группе составила 23,1%, во 2-й – 30,2%, в контрольной – 41,5%. Частота имплантации составила 11,9, 16,2 и 23,9% соответственно. В заключении ученые пришли к выводу, что у пациенток, перенесших лапароскопическую миомэктомию перед программой ЭКО, частота

наступления беременности сопоставима с таковой у пациенток, не имеющих миому матки, что подтверждает необходимость миомэктомии при интрамуральных узлах диаметром 4 см и более. [14]

Кроме того, в соответствии с пунктом 19 приказа Министерства здравоохранения РФ (от 30 августа 2012 г, №107н) диктуется необходимость удаления миоматозных узлов перед выполнением методов ВРТ у женщин с бесплодием: «Выявленные при проведении лапароскопии субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных миоматозных узлов, полипов эндометрия выполняется гистерорезектоскопия». [17]

Миома матки и ЭКО

Убедительные данные о негативном влиянии миомы матки на исходы ЭКО имеются только для миоматозных узлов с субмукозным расположением. Так, частота наступления беременности у таких больных снижена почти в 4 раза, по сравнению с пациентками, у которых нет миомы, частота имплантации соответственно снижена в 2 раза, а частота самопроизвольных абортов чаще бывает при субмукозной миоме более чем в 4 раза. Однако, при других локализациях миомы эти данные противоречивы. [10]

Несколько различных исследований проводили оценку эффективности программ ЭКО в различных группах: женщины с миомой матки деформирующей полость матки и миомой, не деформирующей полость, за группу контроля были взяты женщины без миомы матки. Опубликованные результаты очень различались, и единого мнения на этот счет не было. Мета-анализ этих исследований показал, что процент наступления беременностей у женщин с миомой матки, деформирующей полость, составил 9%, а процент у женщин с не деформирующей полость матки миомой и контрольной группой

33.5% и 40% соответственно. Но достоверность этих различий доказана не была. [26]

Другие клинические исследования также оценивали влияние миомы на показатели успеха ЭКО. Исследование сравнивало результаты исходов протоколов ЭКО у женщин с интрамуральной миомой менее 5 см и женщин без миомы (контрольная группа). По сравнению с контрольной группой, группа с миомой имела более низкие показатели имплантации (13,6 против 20,2%), более низкие показатели биохимической беременности (34,4 против 47,5%), число родов было также ниже (22,9 против 37,7%), а частоты выкидышей выше (33,3 против 20,7%). Авторы утверждали, что в то время как многие из этих результатов не имеют статистической значимости, тенденция к увеличению числа выкидышей и снижению количества родов может стать более значимой в больших многоцентровых исследованиях. [24] Но нельзя однозначно утверждать о том, что миома матки имеет негативное влияние на исход программы ЭКО. Существует также немало исследований, которые показывают, что нет существенной разницы в результатах программ ЭКО и у женщин с миомой и без. [24, 32]. Одна из таких работ [33] исследовала результаты ЭКО у 94 женщин с миомой матки, размеры которой не превышали 7 см, и сравнивала их результаты с женщинами без миомы. В результате были получены данные о том, что никаких существенных различий в наступлении биохимической беременности (38,5% против 33,5 %) и имплантации эмбриона (12,5% против 13,8 %) для миомы и контрольной группах соответственно выявлено не было. Другое исследование [28] также не отметило статистической разницы в имплантации (36% против 38%) и клиническом уровне наступления беременности (47% против 54 %) между пациентами с миомой матки и без миомы, соответственно.

Таким образом, нельзя сделать однозначных выводов о наличии или отсутствии негативного эффекта миомы матки на результаты программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

Материалы и методы исследования

Материалы

Работа была проведена на базе ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта в отделении вспомогательных репродуктивных технологий с 2015 по 2016 год.

Был проведен ретроспективный анализ 216 протоколов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) за 2014 год у женщин с бесплодием различной этиологии. В результате было выделено три исследуемые группы. Кроме того, в процессе исследования группы были разделены на две возрастные категории: младше 35 лет и старше 35 лет.

1 группа – 43 женщины с миомой матки, размерами узлов меньше 4 см, которые не деформируют полость матки, без консервативной миомэктомии в анамнезе, из них 12 в возрасте до 35 лет и 31 в возрасте старше 35 лет.

2 группа – 16 женщин с консервативной миомэктомией в анамнезе, из них 3 в возрасте до 35 лет и 13 в возрасте старше 35 лет;

3 группа – 20 женщин без миомы матки в анамнезе, с различными факторами бесплодия (эндокринное, трубно-перитонеальное, мужское, эндометриоз), из них 16 младше 35 лет и 4 старше 35 лет.

Критериями включения являлись миома матки, миомэктомия в анамнезе. Критерии исключения включали отсутствие переноса эмбрионов, получение эмбрионов неудовлетворительного качества. Исследовались следующие критерии: возраст, ИМТ, возраст наступления менархе, клинико-анамнестические данные женщин, гормональный статус, состав факторов бесплодия, суммарная доза гонадотропинов, количество полученных ооцитов, количество оплодотворённых ооцитов, количество полученных зигот, наступление биохимической беременности (по анализу β -ХГЧ в сыворотке крови), наступление клинической беременности (по УЗИ-диагностике плодного яйца в полости матки), исход беременности родами.

Методы исследования

Описание полученного материала производилось с помощью характеристик положения (мер центральной тенденции) и характеристик рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для данных, относящихся к порядковой шкале - медиана и 25-75 перцентели ($Mdn (Q1; Q3)$). Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого n (%). Для количественных данных проверялись гипотезы равенства остатков нормальному распределению и равенству дисперсии в подгруппах критериями Шапиро-Франсиса и Ливиня соответственно. Если гипотезы не отклонялись, рассчитывалась линейная модель дисперсионного анализа. При отклонении нулевой гипотезы проводилась оценка парных контрастов по градациям факторов. При невыполнении требований дисперсионного анализа для количественных показателей и для остальных изучаемых параметров использовалась логистическая регрессия с проверкой нулевой гипотезы равенства коэффициентов регрессии нулю. При отклонении гипотезы, проводилось парное сравнение контрастов. Для поправки на множественные сравнения использовалась поправка Беньямини-Йекутили. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода (p) менее 0.05. Для математической обработки использовалось программное обеспечение R v3.2.3 – программная среда для статистической обработки данных и работы с графикой, свободно распространяемое в рамках проекта по лицензии GNU. [2, 6, 15, 21, 27, 31].

Результаты исследования

Средний возраст женщин в первой и второй группе составил $35,86 \pm 4,20$ лет и $36,88 \pm 4,20$ лет соответственно, что статистически значимо отличалось от третьей группы ($p_2, p_3 \leq 0,05$), где средний возраст составил $30,40 \pm 3,80$ лет. Средние значения ИМТ по группам составили 1 группа – $25,19 \pm 5,50$; 2 группа - $26,31 \pm 4,09$; 3 группа - $22,20 \pm 3,68$. По этому критерию также были выявлены статистически значимые отличия между первой и третьей ($p_2=0,055$) и второй и третьей ($p_3=0,022$) группами. Частота программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в анамнезе в первой, второй и третьей группах составила 58,1%; 56,2%; 25,0% соответственно. При сравнении величин по группам статистически значимых отличий не обнаружено ($p_1, p_2, p_3 > 0,05$). По другим критериям: возраст наступления менархе, соотношение первичного и вторичного бесплодия группы статистически значимо не отличались.

Таким образом, женщины с диагностированной миомой матки в течение жизни были достоверно старше женщин без миомы, кроме того, женщины с миомой матки в анамнезе на момент начала исследуемой программы ЭКО имели большее количество неудач в программах ЭКО в анамнезе, и частота вторичного бесплодия у них была выше.

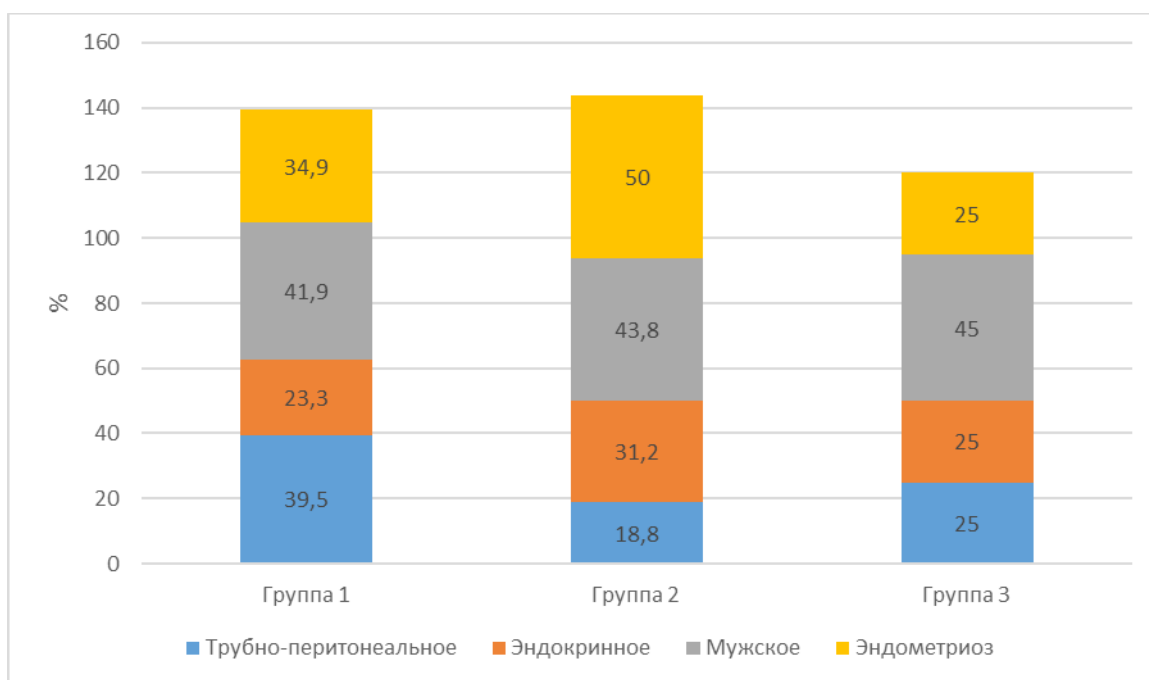
Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=43)	2 группа (n=16)	3 группа (n=20)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	35,86 $\pm 4,20$	36,88 $\pm 4,20$	30,40 $\pm 3,80$	<0,001	0,849	<0,001	<0,001
ИМТ	25,19 $\pm 5,50$	26,31 $\pm 4,09$	22,20 $\pm 3,68$	0,027	0,456	0,055	0,022
Возраст менархе,	13,33 $\pm 1,11$	13,44 $\pm 1,21$	13,30 $\pm 1,17$	0,929	1,000	1,000	1,000

лет							
Вторичное бесплодие, %	46,5	37,5	20,0	0,130	0,557	0,277	0,687
Наличие Э К О в анамнезе, %	58,1	56,2	25,0	0,041	0,667	0,098	0,169

Результаты оценки встречаемости различных факторов бесплодия в группах представлены на рисунке 1. Частота мужского фактора бесплодия составила: 1 группа – 41,9%; 2 группа – 43,8%; 3 группа – 45,0%. Диагностированный эндометриоз, как один из факторов бесплодия, встречался у 34,9%; 50,0%; 50% женщин соответственно группам. Из таблицы видно, что по критериям мужского фактора бесплодия и эндометриоза статистически значимых различий в группах нет ($p > 0,05$). Трубно-перитонеальный фактор бесплодия в группах составлял 39,5% (1 группа); 18,8% (2 группа); 25,0% (3 группа). Эндокринное бесплодие в первой, второй и третьей группах встречалось у 23,3%; 31,2%; 25,0% женщин соответственно. По критериям трубно-перитонеального и эндокринного факторов бесплодия статистически значимых отличий также обнаружить не удалось ($p > 0,05$), но при сравнении по этим критериям первой и второй групп женщин были выявлены статистически значимые отличия $p_1 = 0,001$ и $p_1 = 0,012$ соответственно.

Рисунок 1. Состав факторов бесплодия (%) в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).



Таким образом, в составе факторов бесплодия во всех группах преобладал мужской фактор бесплодия. Стоит отметить, что в первой группе также отмечена высокая частота трубно-перитонеального фактора бесплодия и эндометриоза, а во второй группе в половине случаев встречался эндометриоз и отмечались высокая частота эндокринного фактора.

При анализе гормонального статуса женщин получены следующие результаты: достоверных отличий по уровню эстрадиола, прогестерона, ФСГ, пролактина, АМГ и ТТГ в крови получено не было ($p > 0,050$). Статистически значимые отличия были получены у женщин первой и третьей группы по уровню прогестерона $31,93 \pm 16,54$ нмоль/л (1 группа) и $25,27 \pm 21,08$ нмоль/л (3 группа); ($p_2 = 0,042$). Кроме того, были достоверные отличия по уровню ЛГ: 1 группа - $4,20 \pm 1,69$ мЕд/л; 2 группа - $4,60 \pm 1,65$ мЕд/л; 3 группа - $6,07 \pm 2,43$ мЕд/л ($p = 0,002$), при сравнении статистически значимые отличия между группами 1 и 3 ($p_2 = 0,002$).

Необходимо отметить, что несмотря на достоверные различия, средние показатели уровня гормонов в плазме во всех группах соответствуют нормальным значениям. Достоверно более высокие значения уровня ЛГ в

третьей группе могут свидетельствовать в пользу более высокой частоты встречаемости СПКЯ, но по данным анамнеза этот факт не подтверждается.

Таблица 2. Анализ гормонального статуса в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=43)	2 группа (n=16)	3 группа (n=20)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Эстрадиол, пг/мл	158,15 ±149,59	113,36 ±101,60	154,51 ±96,54	0,485	1,000	0,714	0,387
Тестостерон, пг/мл	2,01 ±1,70	3,43 ±3,30	3,64 ±3,59	0,576	1,000	1,000	1,000
Прогестерон, нмоль/л	31,93 ±16,54	18,78 ±12,61	25,27 ±21,08	0,030	1,000	0,042	0,892
ФСГ, мЕд/л	13,54 ±40,30	7,35 ±3,04	8,24 ±3,58	0,702	1,000	1,000	1,000
ЛГ, мЕд/л	4,20 ±1,69	4,60 ±1,65	6,07 ±2,43	0,002	1,000	0,002	0,055
Пролактин, мМЕ/л	307,77 ±308,82	228,88 ±155,05	324,13 ±162,32	0,484	1,000	0,677	0,616
АМГ, нг/мл	2,52 ±1,74	2,65 ±1,80	2,42 ±1,42	0,919	1,000	1,000	1,000
ТТГ, мЕд/л	1,89 ±0,68	1,51 ±0,52	2,00 ±0,88	0,135	1,000	0,214	0,214

При анализе средней суммарной дозы препаратов гонадотропинов для стимуляции суперовуляции статистически значимых отличий не получено ($p=0,160$), средняя суммарная доза составила $1865,42 \pm 391,55$ МЕ; $1959,07 \pm 495,33$ МЕ; $1687,50 \pm 485,01$ МЕ соответственно первой, второй и третьей исследуемым группам.

Количество полученных ооцитов составило в 1 группе: 10,3+6,5, во 2 группе: 8,1+4,5, в 3 группе: 7,9+3,8 ($p=0,441$).

Количество полученных зигот составило соответственно 5,8+4,7; 5,4+2,9; 4,4+1,9 ($p=0,727$).

Таким образом, при сравнении характеристик процедуры ЭКО между первой, второй и третьей группами: суммарная доза гонадотропинов, количество полученных ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов и количество полученных зигот с двумя пронуклеусами (2p) статически значимых отличий получено не было ($p>0,05$).

Таблица 3. Характеристика программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

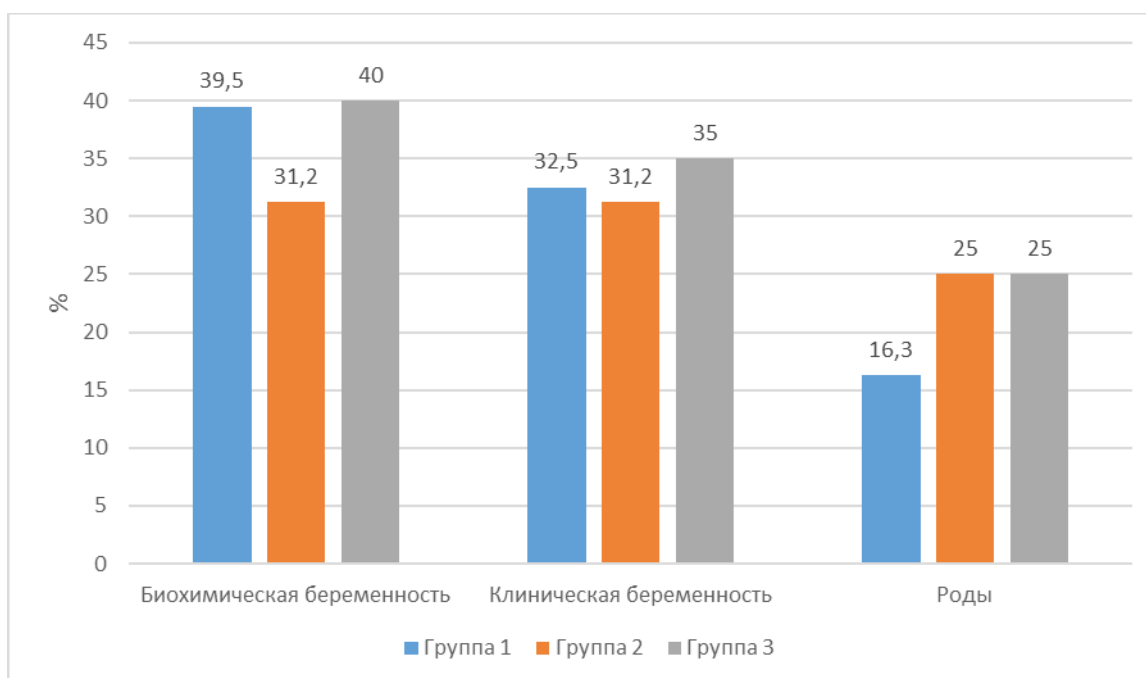
	1 группа (n=43)	2 группа (n=16)	3 группа (n=20)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1865,42 ±391,55	1959,07 ±495,33	1687,50 ±485,01	0,160	1,000	0,277	0,277
Количество полученных ооцитов	10,26 ±6,47	8,12 ±4,47	7,85 ±3,83	0,195	1,000	1,000	1,000
Количество оплодотворённых ооцитов	8,33 ±6,01	7,06 ±3,73	6,55 ±3,14	0,380	1,000	1,000	1,000
Количество полученных зигот 2p	5,79 ±4,68	5,38 ±2,90	4,35 ±1,93	0,386	1,000	1,000	1,000

Оценка результатов проведенного лечения (по результатам биохимической диагностики β -ХГЧ в крови) выявила следующую частоту

наступления беременности: группа 1 – 39,5%, группа 2 – 31,2%, группа 3 – 40,0% ($p=0,824$) ($p_1=1,000$; $p_2=1,000$; $p_3=1,000$).

Клиническая беременность (по УЗИ-диагностике плодного яйца в полости матки) была диагностирована в 32,5% в первой группе, в 31,2% во второй группе, и в 35% в третьей группе ($p=0,605$). Статистически значимо эти данные также не отличались ($p_1=1,000$; $p_2=1,000$; $p_3=1,000$). Родами закончились 16,3% беременностей в 1 группе, по 25% во второй и третьей группе ($p_1=1,000$; $p_2=1,000$; $p_3=1,000$).

Рисунок 2. Результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).



Для оценки результатов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в сопоставимых возрастных группах было выполнено разделение исследуемых групп: младше 35 лет (1) и 35 лет и старше (2):

Подгруппы младше 35 лет – в группе 1 - 12, в группе 2 – 3, в группе 3 – 16 женщин.

Подгруппы старше 35 лет – в группе 1 - 31, в группе 2 – 13, в группе 3 – 4 женщины.

В подгруппах, разделенных по возрастным категориям, статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ($p > 0,050$). Средний возраст женщин младше 35 лет в первой, второй и третьей группе составил $30 \pm 3,1$ лет; $31 \pm 1,5$ лет и $29 \pm 2,8$ лет, соответственно ($p=0,277$). В категории старше 35 лет эти значения составили $38 \pm 2,2$ лет; $38,2 \pm 2,3$ лет; $36 \pm 0,8$ лет соответственно группам ($p=0,194$).

Средние значения ИМТ в группах по возрастным категориям до 35 лет (1) и старше 35 лет (2) составили 1 группа – $23,7 \pm 4,6$ (1) и $25,8 \pm 5,8$ (2); 2 группа - $30,7 \pm 2,5$ (1) и $25,3 \pm 3,8$ (2); 3 группа - $21,9 \pm 3,6$ (1) и $23,3 \pm 4,4$ (2).

По этому критерию статистически значимые отличия были выявлены в возрастной категории до 35 лет ($p=0,006$). Частота предыдущих попыток проведения программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в первой, второй и третьей группах в первой возрастной категории составил 66,7%; 0,00 % и 25,0% соответственно, что статистически значимо отличалось ($p=0,029$). Во второй возрастной категории аналогичной разницы выявлено не было. По другим критериям: возраст наступления менархе, соотношение первичного и вторичного бесплодия группы в двух возрастных категориях статистически значимо не отличались ($p>0,050$).

Таблица 4. Клинико-anamнестическая характеристика женщин младше 35 лет с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=12)	2 группа (n=3)	3 группа (n=16)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	30,42 ± 3,12	31,33 ± 1,53	29,0 ± 2,78	0,277	1,000	0,560	0,560
ИМТ	23,67 ± 4,58	30,67 ± 2,52	21,94 ± 3,59	0,006	0,076	0,347	0,076
Возраст менархе, лет	13,42 ± 1,00	14,33 ± 0,58	13,12 ± 1,20	0,224	0,482	0,974	0,447
Вторичное бесплодие, %	50,0	0,00	18,8	0,100	1,000	0,490	1,000
Наличие Э К О в анамнезе, %	66,7	0,00	25,0	0,029	1,000	0,183	1,000

Таблица 5. Клинико-anamнестическая характеристика женщин 35 лет и старше – с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=31)	2 группа (n=13)	3 группа (n=4)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	37,97 ± 2,15	38,15 ± 2,27	36,00 ± 0,82	0,194	1,000	0,161	0,161
ИМТ	25,77 ± 5,78	25,31 ± 3,75	23,25 ± 4,43	0,661	1,000	1,000	1,000
Возраст менархе, лет	13,29 ± 1,16	13,23 ± 1,24	14,00 ± 0,82	0,487	1,000	0,638	0,638
Вторичное бесплодие, %	45,2	46,2	25,0	0,731	1,000	1,000	1,000
Наличие Э К О в анамнезе, %	54,8	69,2	25,0	0,286	0,695	0,695	0,695

Результаты оценки частоты различных факторов бесплодия в группах представлены на рисунках 3 и 4. Число женщин младше 35 лет, у которых встречался эндокринный фактор бесплодия, составил: 1 группа – 25,0%; 2 группа – 66,7%; 3 группа – 31,2% (p=0,382); у женщин старшего возраста, согласно группам, эти значения составили 22,6%; 23,1% и 0,0% (p=0,563). При изучении анамнеза можно отметить, что у женщин с проведенной консервативной миомэктомией в независимости от возраста СПКЯ встречался чаще чем у женщин в других группах. Диагностированный эндометриоз, как один из факторов бесплодия, встречался у 25,0%; 66,7%; 50% женщин младшей возрастной категории (p=0,273) и у 38,7%; 46,2% и 50% старшей возрастной категории (p=0,846), соответственно группам.

Мужское бесплодие в первой, второй и третьей группах встречалось у 33,3%; 33,3%; 43,8% женщин младше 35 лет и у 45,2%; 46,2% и 50% женщин старше 35 лет соответственно ($p>0,050$). По результатам таблицы 8 можно заключить, что по частоте мужского, эндокринного фактора бесплодия и эндометриоза статистически значимых различий между группами нет ($p>0,05$). Трубно-перитонеальный фактор в категории младше 35 лет (1) и старше 35 лет (2) занимал 75,0% и 25,8%(1 группа); 0,0% и 23,1%(2 группа); 25% и 25% (3 группа). Только по критериям трубно-перитонеального бесплодия у женщин младшей возрастной группы были обнаружены статистически значимые отличия ($p=0,009$). Эти результаты можно объяснить малым количеством человек в младшей возрастной категории группы женщин с миомэктомией в анамнезе, так как нельзя утверждать, что трубно-перитонеальный фактор полностью отсутствует в этой группе.

Рисунок 3. Распределение различных факторов бесплодия (%) в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3) в категории младше 35 лет.

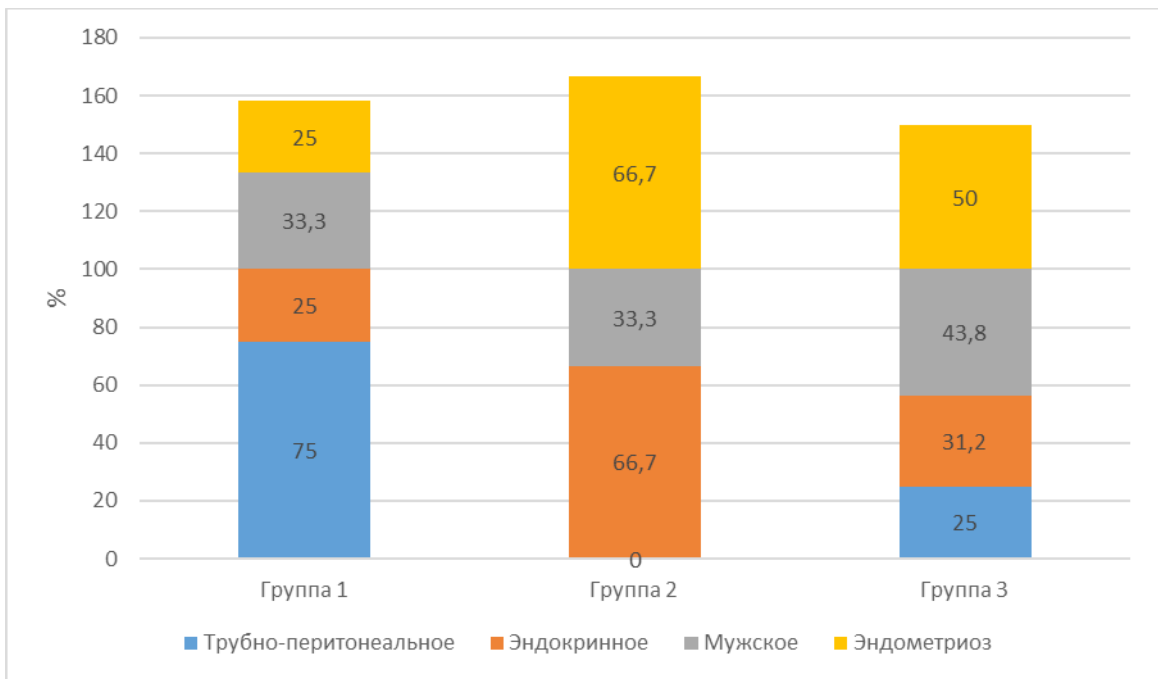
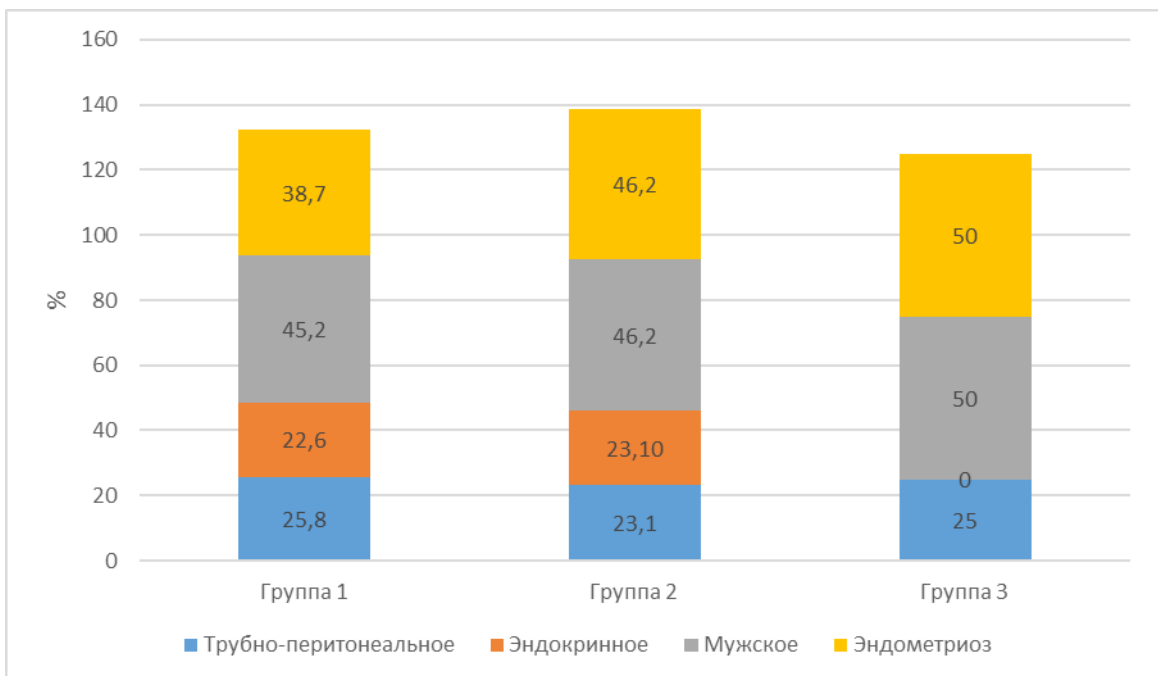


Рисунок 4. Распределение различных факторов бесплодия (%) в группах у женщин с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3) в категории 35 лет и старше старше 35 лет.



При анализе гормонального статуса женщин различных возрастных категорий получились следующие результаты: достоверных отличий по уровню эстрадиола, тестостерона, прогестерона, ФСГ, пролактина, АМГ и

ТТГ в крови получено не было. Достоверных отличий при сравнении групп женщин в разных возрастных категориях выявлено не выявлено ($p > 0,050$). В категории женщин 35 лет и старше 35 лет была выявлена статистически значимая разница по уровню ЛГ ($p = 0,020$), где значения этого гормона составили 1 группа - $4,12 \pm 1,81$ мЕд/л; 2 группа - $4,61 \pm 1,81$ мЕд/л; 3 группа - $6,86 \pm 1,30$ мЕд/л. При сравнении этих показателей достоверно была обнаружена разница между 1 и 3 группой ($p = 0,020$). Но также, как и в первом случае, где группы женщин не разделены по возрастным категориям, средние значения ЛГ соответствуют нормальным показателям.

Таблица 6. Анализ гормонального статуса в группах у женщин младше 35 лет с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=12)	2 группа (n=3)	3 группа (n=16)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Эстрадиол, пг/мл	107,23 ±69,13	89,09 ±61,68	156,13 ±108,11	0,284	1,000	0,761	0,761
Тестостерон, пг/мл	1,78 ±1,40	3,02 ±2,16	2,98 ±2,48	0,879	0,009	1,000	0,009
Прогестерон, нмоль/л	39,17 ±15,65	20,77 ±8,63	26,22 ±23,53	0,175	0,255	0,080	1,000
ФСГ, мЕд/л	30,50 ±75,53	6,64 ±1,77	8,02 ±3,97	0,443	0,782	0,782	0,833
ЛГ, мЕд/л	4,41 ±1,37	4,59 ±0,89	5,88 ±2,64	0,191	1,000	0,201	0,505
Пролактин, мМЕ/л	273,30 ±110,82	122,90 ±189,95	327,84 ±179,11	0,126	0,176	0,806	0,175
АМГ, нг/мл	2,52 ±1,19	3,21 ±0,27	2,36 ±1,43	0,582	0,933	1,000	0,882
ТТГ, мЕд/л	1,98 ±0,63	1,75 ±0,23	1,88 ±0,88	0,885	1,000	1,000	1,000

Таблица 7. Анализ гормонального статуса в группах у женщин 35 лет и старше с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=31)	2 группа (n=13)	3 группа (n=4)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Эстрадиол, пг/мл	177,86 ±167,79	118,96 ±109,90	148,02 ±21,36	0,485	0,485	1,000	0,485
Тестостерон, пг/мл	2,48 ±1,11	2,90 ±2,10	2,29 ±1,27	0,672	0,335	1,000	0,614
Прогестерон, нмоль/л	29,12 ±16,25	18,31 ±13,60	21,48 ±4,65	0,092	0,070	0,585	1,000
ФСГ, мЕд/л	6,97 ±3,31	7,52 ±3,30	9,10 ±0,96	0,446	1,000	0,317	0,361
ЛГ, мЕд/л	4,12 ±1,81	4,61 ±1,81	6,86 ±1,30	0,020	0,657	0,020	0,079
Пролактин, мМЕ/л	321,50 ±358,28	253,33 ±143,45	309,29 ±77,22	0,792	1,000	1,000	1,000
АМГ, нг/мл	2,52 ±1,94	2,52 ±1,98	2,65 ±1,58	0,991	1,000	1,000	1,000
ТТГ, мЕд/л	1,81 ±0,73	1,46 ±0,59	2,34 ±0,87	0,087	0,530	0,456	0,315

При анализе средней суммарной дозы препаратов рФСГ для стимуляции суперовуляции статистически значимых отличий в младшей ($p=0,095$) и старшей ($p=0,478$) возрастных категориях не получили, а средняя суммарная доза составила $1950,00 \pm 334,39$ МЕ; $1696,58 \pm 323,20$ МЕ; $1625,00 \pm 414,73$ МЕ согласно первой, второй и третьей исследуемым группам у женщин младше 35 лет и $1832,68 \pm 411,91$ МЕ; $2019,64 \pm 517,77$ МЕ; $1937,50 \pm 725,00$ МЕ у женщин старше 35 лет. При сравнении характеристик процедуры ЭКО: суммарная доза гонадотропинов, количество полученных

ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов и количество полученных зигот с двумя пронуклеусами (2p) статически значимых отличий получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 8. Характеристика программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в группах у женщин младше 35 лет с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=12)	2 группа (n=3)	3 группа (n=16)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1950,00 ± 334,39	1696,58 ±323,20	1625,00 ±414,73	0,095	0,701	0,143	1,000
Количество полученных ооцитов	11,08 ±4,85	11,33 ±4,16	8,12 ±4,16	0,188	1,000	0,427	0,704
Количество оплодотворённых ооцитов	8,83 ±5,57	8,00 ±2,65	6,56 ±3,37	0,396	1,000	1,000	1,000
Количество полученных зигот 2p	5,50 ±4,08	6,67 ±2,52	4,31 ±1,89	0,359	0,861	1,000	0,861

Таблица 9. Характеристика программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин 35 лет и старше с миомой матки (группа 1), с миомэктомией (группа 2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

	1 группа (n=31)	2 группа (n=13)	3 группа (n=4)	p	p ₁	p ₂	p ₃
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1832,68 ±411,91	2019,64 ±517,77	1937,50 ±725,00	0,478	1,000	1,000	1,000
Количество полученных ооцитов	9,94 ±7,04	7,38 ±4,35	6,75 ±2,06	0,355	1,000	1,000	1,000

ооцитов							
Количество оплодотворённых ооцитов	8,13 ±6,25	6,85 ±4,00	6,50 ±2,38	0,714	1,000	1,000	1,000
Количество полученных зигот 2p	5,90 ±4,96	5,08 ±2,99	4,50 ±2,38	0,748	1,000	1,000	1,000

В связи с тем, что количество наблюдений при таком разделении на группы было невелико, было принято решение объединить группы женщин, у которых когда-либо была диагностирована миома, для оценки результатов проведенного лечения. Оценка результатов наступления биохимической беременности (по результатам биохимической диагностики β -ХГЧ в крови) выявила следующую частоту наступления беременности в младшей возрастной категории: группа 1 + 2 – 33,3%, группа 3 – 37,5%. В старшей возрастной категории получились следующие значения: 38,6% в первой и вторых группах против 50% в третьей группе. Клиническая беременность у женщин до 35 лет была диагностирована в 33,3% в первой и во второй группе, и в 37,5% в третьей группе; у женщин после 35 лет эти значения составили 31,8% и 25% соответственно. В категории до 35 лет родами закончились 26,7% беременностей в 1 и 2 группе; 31,25% в третьей группе ($p>0,050$). В старшей возрастной категории исход беременности родами закончился только у 15,9% женщин первой и второй группы; а в третьей группе эта цифра составила 0,0% ($p>0,050$), что можно объяснить недостаточной выборкой в этой возрастной категории ($n_3=4$).

При сравнении этих показателей достоверных отличий также выявлено не было ($p>0,050$). Тенденция к увеличению часты наступления биохимической беременности была выше в группе женщин у которых не была выявлена миома матки по сравнению с группой, где миома была

диагностирована вне зависимости от возрастной категории. В младшей возрастной группе была выявлена аналогичная закономерность по наступлению клинической беременности и исходу беременности родами. В то же время, в группе женщин старше 35 лет эта закономерность была обратная: клиническая беременность чаще была диагностирована у женщин с миомой матки в анамнезе, так же, как и частота родов, как результат наступившей беременности, по сравнению с группой женщин без миомы. Но нельзя сделать достоверные выводы в связи с малым размером групп.

Рисунок 5. Результат проведенной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по наступлению биохимической беременности в двух возрастных категориях в группах у женщин с миомой матки и миомэктомией (группа 1+2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

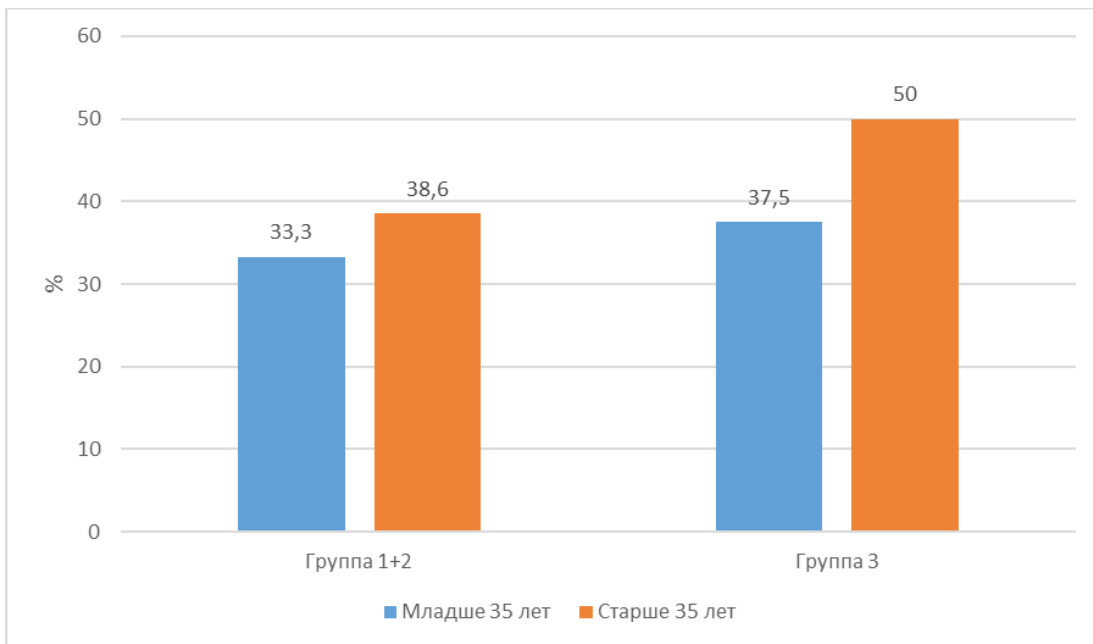


Рисунок 6. Результат проведенной процедуры ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по наступлению клинической беременности в двух возрастных категориях в группах у женщин с миомой матки и миомэктомией (группа 1+2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).

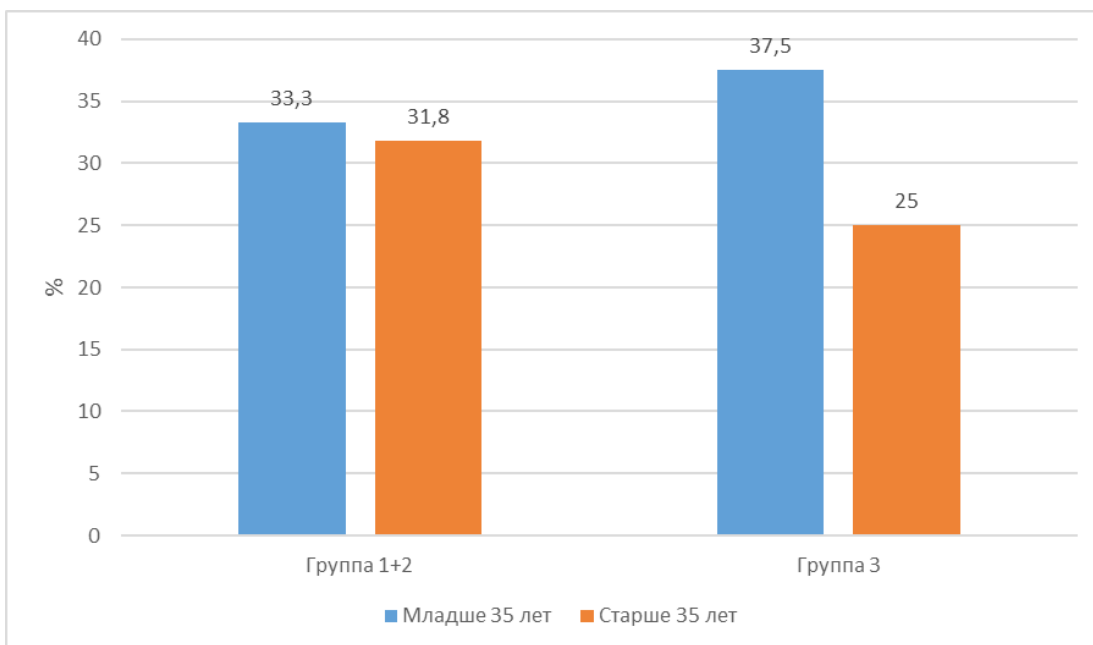
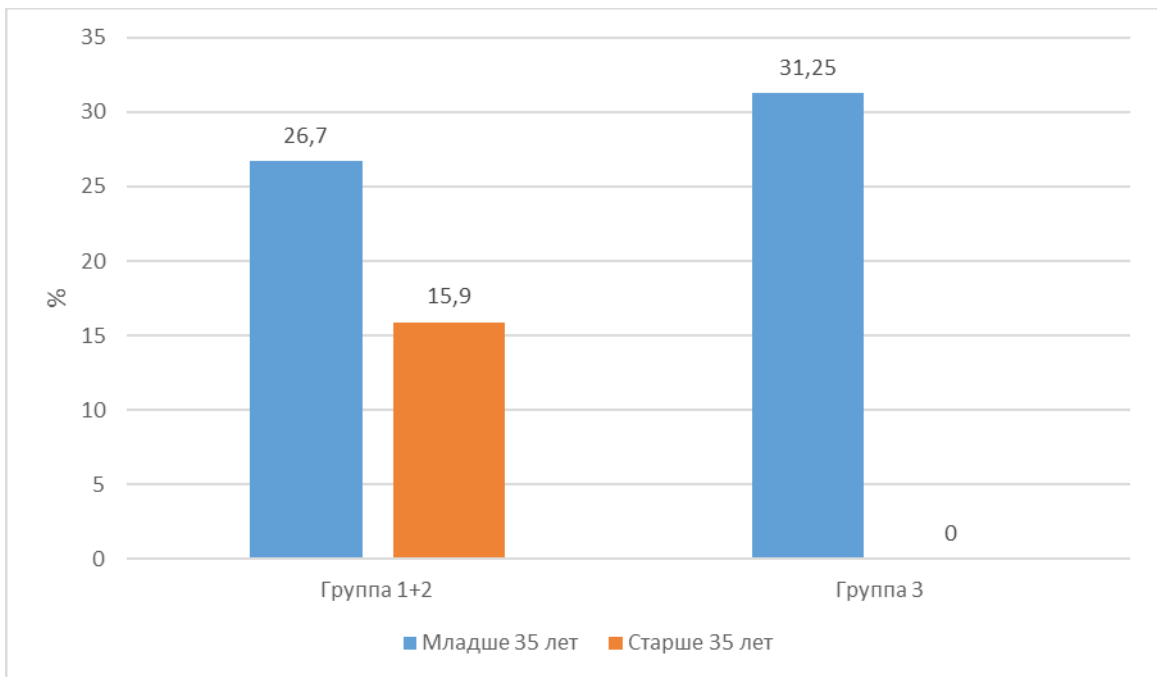


Рисунок 7. Частота родов в двух возрастных категориях в группах у женщин с миомой матки и миомэктомией (группа 1+2), и без миомы матки в анамнезе (группа 3).



Заключение

Миома матки – доброкачественное опухолевое заболевание миометрия, которое диагностируется у 20-40% женщин репродуктивного возраста. Есть данные о том, что миома матки может становиться причиной нарушения репродуктивной функции. Наличие миомы матки является фактором риска

для прогрессирующей беременности, и ассоциировано с повышением частоты таких осложнений как невынашивание беременности, аномалии сократительной деятельности матки в родах и др.

При этом оценка роли негативного влияния миомы небольших размеров интрамуральной или субсерозной локализации на репродуктивную функцию противоречивы, что и требует более детального изучения.

Были проанализированы три группы женщин с миомой матки без консервативной миомэктомией и с миомой матки, которая была консервативно удалена. Группой контроля являлись женщины без диагностированной миомы матки в анамнезе. Средний возраст первой и второй групп был 36 и 37 лет соответственно, а средний возраст женщин из группы контроля составил 30 лет.

Состав различных факторов бесплодия в группах достоверно не отличался ($p > 0,05$).

При анализе гормонального фона женщин, средние значения уровня эстрадиола, тестостерона, прогестерона, ФСГ, ЛГ, пролактина, АМГ, ТТГ были в пределах нормы. При их попарном сравнении в группах достоверных отличий не обнаружено. За исключением уровня ЛГ, который был достоверно выше в третьей группе (6,0 мЕд/л) по сравнению с первой и второй, где его значение составило 4,5 мЕд/л, ($p = 0,002$).

При оценке показателей проведенной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) во всех группах не было выявлено достоверных отличий по следующим показателям: суммарная доза гонадотропинов, количество полученных ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов и количество полученных зигот с двумя пронуклеусами ($p > 0,05$).

При оценке результатов лечения достоверных отличий не было выявлено. Но можно отметить тенденцию к увеличению частоты наступления биохимической и клинической беременности в группе женщин без миомы

матки в анамнезе, где эти цифры составили 40% и 35%. В группе женщин с миомой матки группе эти значения составили 39,5% и 32,5%, у женщин с консервативной миомэктомией в анамнезе – 31,2% в обоих случаях. Частота родов составила 16% в первой группе и 25% во второй и третьей группе. Можно предположить, что тенденция к снижению частоты родов у женщин с миомой матки связана с более высокой частотой невынашивания беременности при миоме матки, а также – с тем, что в группах женщин с миомой средний возраст был выше – что также обуславливает более высокую частоту невынашивания беременности.

Анализ результатов в зависимости от возрастной категории - до 35 лет и 35 лет и старше не выявил существенных отличий по показателям проведённых протоколов программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

Оценка частоты наступившей беременностей в возрастных категориях до 35 лет и старше 35 лет в двух группах женщин, которым когда-либо была диагностирована миома матки и без миомы матки в анамнезе, также не дала достоверных отличий.

Выводы

1. Средний возраст женщин с миомой матки, обратившихся для лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ), достоверно больше по сравнению с женщинами без миомы матки в анамнезе.

2. Структура факторов бесплодия в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки соответствует факторам бесплодия у женщин без миомы.

3. Наличие миомы матки не влияет на параметры стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (длительность стимуляции, суммарная доза препаратов гонадотропинов, количество полученных ооцитов и эмбрионов по сравнению с женщинами без миомы матки)

4. Наличие миомы матки не ухудшает результаты лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) - не выявлено достоверных отличий в частоте наступления биохимической и клинической беременности у женщин с миомой матки (вне зависимости от проведения консервативной миомэктомии в анамнезе), по сравнению с женщинами у которых миома матки не выявлена.

Список литературы

1. Айламазян, Э.К. Гинекология: учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., испр. И доп. - 415 с.: ил.
2. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / Под ред. пер. с англ. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2014. – 287: илс.

3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
4. Буянова, С.Н. и др. Современные аспекты роста миомы матки. / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – 4. – С. 42-48.
5. Буянова, С.Н. и др. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т8, №6. – С. 45-51.
6. Гайдышев И.П. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat / И. П. Гайдышев – 2015. – 484 с.
7. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1150 с.
8. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г. М. Савельевой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 704 с.
9. Гриценко, Я.В. и др. Миома матки в современном мире: Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. / Гриценко Я.В., О.Д. Константинова, С.В. Черкасов// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2012. - №3. - С. 2-23.
10. Клинические рекомендации «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 2.10.2015 г. № 15-4/10/2-5805).
11. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки. / Л.М. Кондратович // Российский медицинский журнал. - 2014. - №5. - С.36-40.
12. Кулинич, С.И., Бурлакова О.А. Предгравидарная подготовка женщин репродуктивного возраста и профилактика рецидива миомы матки в послеоперационном периоде после миомэктомии / С.И. Кулинич, О.А. Бурлакова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2011. - №6. - С.119-122.
13. Ланчинский, В.И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и хирургического лечения миомы матки: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук:

- 14.00.01: защищена 15.01.08. / Ланчинский В.И.; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – М., 2007. – 47 с.
14. Мартынова, А.Е. и др. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5. / А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган // Акушерство и Гинекология. – 2013. - №8. – С.40-45.
15. Мастицкий С.Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. / С. Э. Мастицкий, В. К. Шитиков – Электронная книга, 2014. – 401 с.
16. Петракова, С.А. и др. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. / С.А. Петракова, С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – 1. – С.30-35.
17. Приказ от 30 августа 2012 г. №107н Министерства здравоохранения РФ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
18. Репродуктивное здоровье населения 2011. Резюме отчета. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2012.
19. Сидорова, И.С. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев, Н.В. Ведерникова, М.Н. Жолобова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - №4. - С. 22-28.
20. Титченко, И.П. Клиническое значение новых ультразвуковых диагностических технологий в выборе тактики лечения миомы матки вне и во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01: защищена 2007 / Титченко И.П.; Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. – М., 2007. – 23 с.

21. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев – СПб.: ВМедА, 2011. Вып. 3-е изд., – 318 с.
22. AAGL: ADVANCING MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGY WORLDWIDE, AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. / American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. // The Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2012. - 19(2). – P. 152-171.
23. ASRM Practice Committee, Myomas and reproductive function. / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. // Fertility and Sterility. -2008. - Vol. 90(3). – P. S125-S130
24. Bromer, J.G. Impact of Uterine Myomas on IVF Outcome. / Jason G. Bromer, A. Arici // Expert Review of Obstetrics & Gynecology. – 2008. - 3(4). – P. 515-521.
25. Centres for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm>
26. Donnez, J. et al. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // Human Reproduction. – 2002. - Vol.17, №6. - P.1424–1430.
27. Harrell F.E. Regression Modeling Strategies / F. E. Harrell – Cham: Springer International Publishing, 2015.– 582 p.
28. Klatsky, P.C. et al. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. / P.C. Klatsky, D.E. Lane, I.P. Ryan, V.Y. Fujimoto // Human Reproduction. – 2007. - 22 (2). – P. 521-526.
29. Sato, K. et al. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. / K. Sato, N. Yuasa, M. Fujita, Y. Fukushima // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Vol.210(4). – P. 368.e1–368.e8.
30. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, The Management of Uterine Leiomyomas. / The Society of Obstetricians and Gynaecologists of

- Canada. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2015. – Vol.37(2) – P. 157-181.
31. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis / H. Wickham – New York, NY: Springer New York, 2009.
32. Yan L. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. / L. Yan, L. Ding, Ch. Li, Y. Wang, R. Tang, Z.-J. Chen // Fertility and Sterility. – 2014. - Vol. 101, No. 3. – P. 716–721.
33. Yarali, H. et al. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. / H. Yarali, O. Bukulmez // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2002. – Vol.266(1). – P. 30-33.
34. Zhang, Y., Ke Qin Hua Patients' Age, Myoma Size, Myoma Location, and Interval Between Myomectomy and Pregnancy May Influence the Pregnancy Rate and Live Birth Rate After Myomectomy. / Ying Zhang, Ke Qin Hua // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2014. – Vol.24(2). – P.95-99.