Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХОРОЛЬСКИЙ ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ МИОМЕ МАТКИ ПОСЛЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
института НМФО
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
Новикова Владислава Александровна

Смоленск — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ РИСКАХ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 22
1.1. Клинико-эпидемиологические вызовы органосберегающей хирургии матки в современных демографических условиях 22
1.1.1 Феномен «омоложения» лейомиомы матки и отложенного материнства: глобальные и региональные эпидемиологические тренды 22
1.1.2 Современные концепции этиопатогенеза опухоли: гормонально-метаболическое репрограммирование, роль окислительного стресса и стероидных рецепторов 24
1.1.3 Влияние лейомиомы матки и перенесенной миомэктомии на репродуктивный потенциал 28
1.1.4 Парадигма нестерильности полости матки: латентный дисбиоз опухоли и концепция кишечно-маточной оси 36
1.1.5 Молекулярно-биологическая концепция послеоперационного рецидивирования лейомиомы матки. Клеточные ниши как предикторы истинных рецидивов миомы матки 39
1.1.6 Патогенетическое обоснование послеоперационной таргетной терапии 41
1.1.7 Возможности и ограничения антирецидивной фармакотерапии после хирургического лечения миомы матки 42
1.1.7 Оптимизация репарации миометрия и профилактика послеоперационного ятрогенного аденомиоза при использовании комбинированной оральной контрацепции 47
1.2 Контраверсии и эволюция подходов к хирургическому органосберегающему лечению миомы матки у пациенток репродуктивного возраста 48

1.3 Координация гестационных рисков при лейомиоме матки. Синергизм хирургического рубца и резидуальных узлов как триггер акушерских осложнений 56
1.4 Патогенетические принципы восстановления репродуктивной функции и таргетной прегравидарной подготовки после миомэктомии 60
1.5 Психоэмоциональный профиль пациенток с миомой матки: гестационный стресс и токофобия 64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 68
2.1 Методологические принципы, этапность и дизайн исследования 68
2.2 Обоснование объема выборки, процедура рандомизации и общая характеристика контингента 72
2.3 Критерии формирования клинических групп на проспективном этапе 74
2.4 Структура и клинико-патогенетическое обоснование этапов персонализированной прегравидарной подготовки после миомэктомии 78
2.4.1 Хирургический этап: особенности лапароскопического органосберегающего лечения и послойной реконструкции миометрия 80
2.4.2 Локальное применение противоспаечных барьерных препаратов в профилактике перитонеального спайкообразования 82
2.4.3 Молекулярно-биологическая оценка микробиоты ложа удаленного миоматозного узла 83
2.4.4 Гистологическое исследование удаленных узлов миомы матки 84
2.4.5 Иммуногистохимический анализ маркеров опухолевой ниши 85
2.5 Патогенетическая фармакотерапия: антибактериальная и антирецидивная 87
2.6 Пролонгированное применение комбинированной оральной контрацепции в реабилитации репродуктивной системы 91
2.7 Нормативная база ведения пациенток 92
2.8 Методы функциональной и инструментальной диагностики 94
2.8.1 Ультразвуковой мониторинг и допплерометрическая оценка матки и молочных желез 94
2.9 Математическое моделирование и статистический анализ данных 96

2.9.1 Методы многомерной биостатистики, машинного обучения и ROC-анализа 96
2.9.2 Фармакоэкономическая оценка сравниваемых прегравидарных подходов 100
2.10 Технология внедрения и верификация разработанной системы 101
2.10.1 Популяционная клиническая апробация системы персонализированной прегравидарной подготовки в условиях реальной практики 101
2.10.2 Оценка точности и воспроизводимости разработанного алгоритма контроля фертильности на региональном уровне 102
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН 103
3.1 Анализ традиционно применяемых технологий лечения миомы матки (на примере Краснодарского края). Ретроспективный анализ 103
3.2 Прегравидарный этап исследования 109
3.2.1 Общие клинико-анамнестические особенности 109
3.2.2 Экстрагенитальная заболеваемость 113
3.2.3 Репродуктивный анамнез 115
3.2.4 Гинекологический анамнез 117
3.2.4.1 Анамнез основного заболевания (миомы матки) 118
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 122
4.1 Хирургический (органосохраняющий) этап лечения миомы матки 122
4.1.1 Характеристика удаленных миоматозных узлов 122
4.1.2 Микробный состав ложа миоматозного узла 128
4.1.3 Гистологическое исследование миомы матки 131
4.1.4 Иммуногистохимические исследования 133
4.2 Фармакологический этап 139
4.2.1 Структура антирецидивной терапии 139
4.2.2 Динамика наличия, количества и размера резидуальных не удалённых миоматозных узлов 142
4.2.3 Толщина эндометрия 146
4.2.4 Клинико-ультразвуковые особенности молочных желёз 149

4.3 Гестационный этап исследования 152
4.3.1 Количество фертильных циклов и давность рубца 152
4.3.2 Особенности беременности..... 159
4.3.2.1 Динамика размера резидуальных узлов при беременности 166
4.3.3 Особенности родоразрешения 170
4.3.4 Особенности послеродового периода 180
ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБСОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО АЛГОРИМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ 186
5.1 Возможности стратификации женщин с высокой и низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения миомы матки. Прогнозирование исходов гестации..... 186
5.2 Точность воспроизведения разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки 211
5.3 Экономическое обоснование прегравидарной подготовки после органосохраняющего лечения миомы матки 229
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ..... 236
6.1 Упущение прегравидарной подготовки как глобальный тренд уклонения от медицинской помощи..... 236
6.2 Эффекты хирургического лечения миомы матки в перспективе беременности 244
6.3 Гистологическое исследование миомы матки как облигатное условие таргетного антирецидивного медикаментозного лечения..... 247
6.4 Иммуногистохимическая характеристика миоматозных узлов 248
6.5 Медикаментозное лечение как преемственный этап прегравидарной подготовки после органосохраняющей миомэктомии..... 251
6.6 Рубец на матке как приобретенный дополнительный риск в перспективе предстоящей беременности..... 256

6.7 Психоэмоциональный профиль и субъективная оценка качества медицинской помощи как предикторы удовлетворенности родоразрешением у женщин с миомой матки 258
6.8 Стратегия персонализированной прегравидарной подготовки как инструмент минимизации акушерских и экономических рисков при родоразрешении пациенток с миомой матки 259
6.9 Эффекты персонализированной прегравидарной подготовки после органосохраняющего лечения миомы матки в реальной минимизации осложнений последующей беременности 260
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 282
Выводы 283
Практические рекомендации 287
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 293
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 295
ПРИЛОЖЕНИЯ 328

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Миома матки (ММ) представляет собой сложный биосоциальный феномен, сочетающий биологическую доброкачественность с критическими репродуктивными рисками. Согласно данным GBD (1990–2021), мировые показатели заболеваемости ММ продолжают расти (+0,23% ежегодно), а стабилизация прогнозируется лишь к 2050 году [120, 285]. Особую остроту проблеме придает тренд на «омоложение» заболевания (смещение дебюта к 20–25 годам) [186] на фоне тенденции «отложенного материнства» [29, 130, 124, 211], по причине ММ в том числе [285]. В контексте демографической политики РФ [25] и Стратегии действий по поддержке семейной политики до 2036 года ММ выступает значимым барьером для реализации фертильности, формируя каскад механических и молекулярно-биологических препятствий — от нарушения транспорта гамет до расстройств перфузии эндометрия и процессов аутофагии [264, 266].

Современные стратегии терапии ММ претерпели значительную эволюцию, акцент сместился на долгосрочное управление заболеванием, без радикального вмешательства, особенно в репродуктивном возрасте [42, 196, 257]. Фармакотерапия закрепила статус метода первой линии при необходимости сохранить фертильность и минимизировать риски хирургической агрессии [129, 85, 156]. Ее арсенал помимо средств симптоматического контроля включает препараты патогенетического воздействия [187]. Данная стратегия не только обеспечивает долгосрочный контроль симптомов, но и выступает в роли эффективного "терапевтического моста" в предоперационном периоде [129, 85, 156]. При наличии арсенала современной фармакотерапии ММ преимущественный выбор препарата имеет эмпирический характер. Оценка интенсивности пролиферативных процессов в ММ, экспрессии стероидных гормонов, площади ее сосудистого русла и др. пока не является обязательной для патогенетического обоснования данного выбора.

Глобализация фармакотерапии ММ не вытеснила хирургию матки [72]. Однако хирургическое лечение ММ не учитывает патофизиологию заболевания и

не учитывает её особенности, поэтому может сопровождаться рецидивом заболевания и риском осложнений [132].

Сохраняющиеся противоречия выбора оптимальной хирургической тактики, хирургического доступа при миомэктомии (МЭ) остаются открытыми и дискуссионными [125, 166]. Вопреки высокой эффективности органосберегающих вмешательств с применением эндоскопических технологий, включая робот-ассистированные [161], по купированию симптомов ММ [213, 117], восстановлении фертильности [108], исходам родов [151], радикальный тренд в лечении ММ превалирует [165, 203, 234, 112]. Отсутствие доминирующей идеологии органосбережения порождает поиск эффективных тактик лечения ММ для сохранения репродуктивного потенциала женщин [75].

Современные методы хирургического лечения ММ, технические этапы имеют свои преимущества, недостатки и риски [185, 206]. Контраверсионны и отстаиваемые разными школами методы МЭ: лапаротомный или эндовидеохирургический [113, 183, 246]. Органосберегающие технологии имеют длительную историю и широкий арсенал [62, 55, 9, 272, 96, 117, 119, 234], применяются даже при шеечной локализации [7]. Тем не менее, выбор метода хирургической интервенции остается предметом дискуссий: лапароскопический доступ демонстрирует преимущество при единичных узлах, в то время как при множественной миоме больших размеров абдоминальная МЭ сохраняет свою актуальность для обеспечения адекватного объема реконструкции матки [166]. Таким образом, выбор метода лечения ММ в репродуктивном возрасте остаётся концептуально открытым вопросом.

Степень разработанности темы. Разработаны и внедрены в практические акушерство и гинекологию современные российские и международные клинические руководства по лечению ММ, подразумевающие консервативное, хирургическое лечение и их сочетание. Информационное письмо «Прегравидарная подготовка: клинический протокол» [54], монография «Женская консультация: руководство» [28] обозначили принципиальную позицию хирургического и лекарственного (показания и противопоказания) лечения ММ, однако без

конкретных алгоритмов действий в многочисленных клинических ситуациях. В Национальном руководстве «Гинекология» (2022) были регламентированы основные подходы к фармакологическому и хирургическому лечению ММ с учетом репродуктивных планов женщины.

В настоящее время Российские клинические рекомендации «Миома матки» (Минздрав РФ, 2024–2026 гг.) определили лечебную тактику [47]. Хирургическое лечение рекомендовано при наличии узлов, которые могут препятствовать зачатию или вынашиванию. Медикаментозная терапия ориентирована на уменьшение размеров узлов перед операцией, но не как самостоятельный метод подготовки к зачатию.

Американская коллегия акушеров и гинекологов (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2021) [91] рекомендует МЭ при симптомной ММ интрамуральной или субсерозной локализации или женщинам, планирующим в будущем беременность.

Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2025) [157] подчеркивает, что МЭ показана при узлах, деформирующих полость матки, для оптимизации фертильности.

Современный тренд менеджмента ММ смещается от жестких критериев размера к индивидуальному подходу: оценке симптоматики, репродуктивного анамнеза и локализации узла (классификация FIGO). Анализ современных международных протоколов (ACOG, Американское общество репродуктивной медицины (ASRM), SOGC, Французский колледж гинекологов и акушеров (CNGOF), Королевский австралийский и новозеландский колледж акушеров и гинекологов (RANZCOG)) отражают неоднозначность в тактике ведения пациенток с ММ, планирующих беременность или вступающих в протоколы ВРТ [269]. Единогласно признана необходимость удаления субмукозных узлов (деформирующих полость матки), препятствующих имплантации и повышающих риск репродуктивных потерь. Большинство руководств (ACOG [91], ASRM) не рекомендуют рутинную МЭ при узлах, не деформирующих полость (4–5 см), за исключением случаев их большого размера. При повторных неудачах ЭКО МЭ

рассматривается как метод «второй линии» для улучшения рецептивности эндометрия, даже при неочевидной деформации полости матки. CNGOF подчеркивает важность соблюдения безопасного отступа – минимального расстояния между краем удаляемого миоматозного узла и серозной оболочкой матки (или границей здорового миометрия), а общемировая практика допускает МЭ, если расположение узла технически препятствует проведению пункции фолликулов.

Усугубление обусловленных ММ репродуктивных рисков привносит приобретаемый при МЭ рубец на матке. Дефект границы эндометрий-миометрий, препятствующий нормальной децидуализации в области маточного рубца, сегодня рассматривается этиологическим риском спектра приросшей плаценты (англ. – Placenta Accreta Spectrum) [188, 95, 137].

ММ признана самостоятельным триггером формирования de novo спаек [107]. МЭ признана наиболее адгезиогенной хирургической процедурой, что существенно повышает эти риски, ухудшает способность к зачатию [197]. Применение малоинвазивных хирургических подходов – лапароскопии с использованием веществ, уменьшающих образование спаек, предлагаются как меры по снижению рисков, но не исключения их.

Всё большее патогенетическое подтверждение получает парадигма нестерильности полости матки [46]. Роль микробиоты миометрия и ММ в рисках снижения репродуктивного потенциала остается крайне недооцененной [263, 249]. Микробиом матки наравне с воспалением определяют рост ММ, рассматривается как альтернативная мишень при выборе терапевтической тактики в будущем [149, 93]. В отдельных исследованиях представлена связь микробного спектра удаленных миоматозных узлов и их ложа с исходом оперативного лечения [98]. Известно, что гормональное лечение ММ способно измененять микробиоту матки [115]. Сведений о связи несостоятельности рубца на матке после МЭ с микробиомом матки в литературе нет.

Современная стратегия ведения пациенток после лапароскопической МЭ характеризуется критическим разрывом преемственности между хирургическим,

медикаментозным и реабилитационным этапами. Изолированное выполнение оперативного лечения вне единой концепции прегравидарной преемственности не гарантирует полноценного восстановление фертильности. Специфика ММ, обусловленная сложным взаимодействием генетических, иммуногистохимических и микробиологических факторов, диктует переход к персонализированному менеджменту. Однако в рутинной клинической практике комплексные алгоритмы, включающие таргетную фармакотерапию и индивидуальную профилактику рецидивов, практически не реализуются. Существующий разрыв между возможностями современных органосберегающих технологий и отсутствием единой идеологии восстановления репродуктивной функции, необходимость поиска баланса между хирургическим радикализмом и реконструкцией репродуктивного органа – матки, определяет востребованность дальнейших исследований в данном направлении.

Актуальность настоящего исследования продиктована необходимостью создания научно обоснованного фундамента для внедрения единой системы "хирургия – фармакотерапия – прегравидарная подготовка", обеспечивающей успешную реализацию детородной функции после органосберегающего лечения.

Цель исследования: обеспечить благоприятные репродуктивные исходы после органосберегающего лечения миомы матки на основании персонализированной прегравидарной подготовки и дифференцированного выбора метода родоразрешения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Проанализировать спектр традиционно применяемых технологий хирургического лечения, структуру фармакотерапии ММ и частоту их использования в репродуктивном возрасте (на примере одного региона).
2. Стратифицировать женщин по приверженности к прегравидарной подготовке после органосберегающего лапароскопического лечения миомы матки на основании исходных клинико-анамнестических, соматических и репродуктивных особенностей.

3. Определить совокупность интраоперационных анатомо-топографических, микробиологических, гистологических характеристик удаленной опухоли и сонографических параметров резидуальных узлов в динамике для обоснования последующей тактики прегравидарного ведения.

4. Оценить в сравнительном аспекте влияние персонализированной прегравидарной подготовки на темпы восстановления фертильности, структурно-функциональное состояние эндометрия и молочных желез, особенности течения гестации, родоразрешения и пуэрперия у пациенток после органосохраняющего лечения миомы матки.

5. Обосновать принципы математического прогнозирования осложнений гестации и родоразрешения после органосберегающего лечения миомы матки путем дифференциации изолированного вклада характеристик удаленных узлов, хирургического и фармакологического компонента лечения.

6. Обосновать и разработать единую систему комплексной персонализированной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения ММ, оценить ее клинико-экономическую эффективность, воспроизводимость, вклад в улучшение репродуктивных исходов и предотвратимость угрожающих жизни состояний (разрыв матки, аномалии инвазии плаценты, массивной кровопотери).

Научная новизна. Впервые сформулирован и обоснован принцип прегестационного и гестационного модулирования репродуктивной функции после лапароскопической МЭ. Согласно нему исходные морфофункциональные характеристики опухоли (иммуногистохимический и топографоанатомический профиль) в сочетании с ятрогенным воздействием (хирургической травмы, применением противоспаечных барьеров, антибактериальной, антирецидивной и гормональной терапии) запускает долгосрочную цепную реакцию, предопределяющую последующую хронологию и исход репродуктивного процесса — от зачатия до послеродового периода.

Специфический иммуногистохимический (ИГХ) профиль миомы матки (Bcl-2 — 48%, p53 — 6,67%, Ki-67 – 20% и характер рецепции прогестерона) не

исключает возможность спонтанного зачатия, однако предопределяет высокий риск невынашивания беременности и аномалий инвазии плаценты.

Доказан нелинейный синергизм ИГХ-профиля миомы матки и антирецидивной фармакотерапии, определяющих отсроченные (12 месяцев и позднее) риски невынашивания беременности и аномалий инвазии плаценты, а также возможность их снижения за счет персонализированного выбора таргетной фармакотерапии.

Впервые установлена роль антирецидивной фармакотерапии в отсроченных (через 12 месяцев и позднее) рисках осложнений гестации, что требует изменения стратегии лечения миомы матки в пользу персонализированного выбора таргетных препаратов

Установлена патогенетическая роль интратуморального микробиоценоза миомы матки как прегестационного фактора риска акушерских осложнений, которая характеризуется доминированием облигатно-анаэробных бактериальных ассоциаций (Peptococcus sp. – 39,3% и Peptostreptococcus sp. – 32,7%) при нарастании числа штаммов в микст-инфекции (три и более микроорганизма) и в отсроченном периоде значимо повышает риски невынашивания (угрожающий самопроизвольный выкидыш без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I ($p < 0,001$) и II ($p = 0,01$) триместрах беременности).

Впервые обоснована значимость персонализированной прегравидарной подготовки после МЭ для предотвращения неудовлетворенных репродуктивных ожиданий пациенток, что достигается снижением рисков осложнений гестации и частоты кесарева сечения

Впервые разработана программа для оценки вероятности угрозы самопроизвольного выкидыша у женщин с органосохраняющим лечением миомы матки (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025618747 Российская Федерация от 08.04.2025).

Впервые разработана программа для прогнозирования аномалий инвазии плаценты при беременности у женщин с лапароскопическим органосохраняющим

лечением миомы матки (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025665776 от 19.06.2025).

Впервые разработана программа для определения угрожающего самопроизвольного выкидыша с признаками отслойки хориона/плаценты во втором триместре беременности после перенесенного в анамнезе органосохраняющего лечения миомы матки (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20266125523 от 28.01.2026).

Теоретическая и практическая значимость исследования. Раскрыты и математически обоснованы патогенетические закономерности восстановления репродуктивной функции у пациенток после органосохраняющего хирургического лечения миомы матки. Патогенез реализации фертильности после МЭ дополнен феноменом отсроченного модулирования гестации, при котором ИГХ-профиль опухоли и антирецидивная терапия определяет темпы спонтанного зачатия и дальнейшее течение и исход беременности.

Сформулирована теоретическая модель патогенеза гестационных осложнений после лапароскопической МЭ как результата взаимодействия биологических свойств ММ, качества репарации миометрия (рубца), интратуморальной микробиоты и характера антирецидивной фармакотерапии. Систематизированы многоуровневые детерминанты гестационного риска (социальные, клинические, микробиологические, гистологические, иммуногистохимические, репаративные). Расширены представления о конкурентной роли неспецифических факторов (общеклинический фон, прегравидарный менеджмент) в формировании акушерских исходов.

Научно обоснован персонализированный поэтапный алгоритм прегравидарной подготовки женщин после лапароскопической МЭ, объединяющий прецизионное ушивание миометрия с противоспаечной защитой; оценку иммуногистохимического, гистологического и микробиологического профиля удаленных узлов; последующую этиотропную антибактериальную и таргетную антирецидивную фармакотерапию, определение безопасного интервала до зачатия.

Патогенетически аргументирована необходимость персонализации антирецидивной терапии миомы матки с учетом репродуктивных планов для минимизации гестационных осложнений. Практическому здравоохранению предложены клинические ориентиры (сроки зачатия, риски невынашивания, аномалии инвазии плаценты и несостоятельности рубца) для стратификации акушерского риска с помощью разработанного алгоритма прегравидарной подготовки. Обоснована целесообразность отнесения МЭ к началу интервала репродуктивного риска, требующего мониторинга и управляемого контроля гестационных исходов.

Методология и методы исследования. Научно-статистическая часть исследования основывалась на формировании базы данных, её статистической обработке, регистрации данных медицинской документации, определении чётких критериев включения в исследование и исключения из него, математическом и статистическом анализе данных, поиске закономерностей, тенденций, однонаправленных эффектов, интерпретации собственных результатов исследования.

На основании собственных результатов исследования нами была разработана **методика улучшения исходов беременности, родов у женщин после МЭ лапароскопическим доступом**.

Клиническая часть исследования состояла из диагностических и лечебных мероприятий: диагностический клинико-анамнестический анализ, инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование, допплерометрия); генетическое, морфологическое обследование, включающее ИГХ исследования, хирургическое лечение (МЭ лапароскопическим доступом), подбор антирецидивной терапии миомы матки, реабилитация миометрия, преконцепционная подготовка, гестационно обусловленная фармакотерапия.

Положения, выносимые на защиту:

1. Неуклонный рост выявляемости миомы матки на фоне низкой приверженности пациенток к планированию беременности, преобладания радикальных вмешательств и эмпирического выбора антирецидивной терапии

препятствует безопасной реализации фертильности. Регионализация акушерско-гинекологической помощи на основе разработанных стандартов непрерывной прегравидарной подготовки устраняет дефекты преемственности ведения больных после миомэктомии, позволяя эффективно прогнозировать и минимизировать риски последующих гестационных осложнений.

2. Разделение лечения миомы матки на хирургический и терапевтический этапы препятствует контролю над процессами анатомо-функционального восстановления репродуктивного органа, безопасным интервалом до зачатия и исходом беременности. Сформулированная гестационно-ориентированная концепция регламентирует непрерывность патогенетического сопровождения пациентки, позиционируя МЭ как начальный этап планирования гестации. Реализация концепции основана на комплексном (микробном, ИГХ, топографо-анатомическом) профилировании удаленных узлов и сонографическом мониторинге – резидуальных узлов, противоспаечной защите, таргетной терапии и последующем приеме КОК, что позволяет осуществлять направленное моделирование фертильности от зачатия до пуэрперия.

3. Традиционное прогнозирование, основанное на хирургических и сонографических критериях рубца, дополнено молекулярно-биологическими и микробиологическими параметрами миомы матки. Посредством синтеза клинических данных и методологии интеллектуального анализа данных разработан многоуровневый гибридный математический аппарат (интегрирующий дискриминантный анализ, деревья решений и искусственные нейронные сети) для объективизации акушерской тактики и оптимизации сроков зачатия. Реализация подхода минимизирует гестационные риски, в 14 раз повышает вероятность успешных вагинальных родов после миомэктомии и в 5 раз – удовлетворенность женщин исходом родоразрешения.

4. Персонализированная прегравидарная подготовка после лапароскопической миомэктомии является экономически эффективной инвестиционной моделью, позволяющей минимизировать финансовые риски, связанные с экстренным высокотехнологичным родоразрешением. Ее отсутствие

повышает стоимость случая в 2,5–4,5 раза (с 152 106 руб. до 686 000 руб.) за счет необходимости применения эмболизации, баллонной окклюзии маточных артерий и аппаратов реинфузии крови (Cell-saver). Дополнительные вложения на этапе ПП являются клинико-экономически оправданными ввиду предотвращения риска потери репродуктивного органа (матки), затрат на выхаживание глубоко недоношенных детей, стоимость которых кратно превышает расходы на превентивную тактику.

5. Ограничения ресурсов реальной клинической практики не препятствуют эффективной профилактике осложнений у пациенток после миомэктомии при использовании разработанного алгоритма. Доказано, что при невозможности полного выполнения программы персонализированной прегравидарной подготовки, частичная реализация ее этапов выступает эффективным превентивным минимумом. По сравнению с полным отсутствием подготовки, этот минимум в 3,5 раза снижает риск роста миоматозных узлов при гестации, в 2,8 раза сокращает частоту угрозы невынашивания и на 15,3% уменьшает долю абдоминального родоразрешения. Интеграция прецизионной хирургии, таргетной фармакотерапии и выдержанного безопасного интервала обеспечивает максимальную безопасность деторождения.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Автоматизированный расчет, математическое моделирование и статистический анализ данных выполняли с использованием программных пакетов Statistica 12.0 (включая специализированный модуль Automated Neural Networks — SANN) и Microsoft Excel 2007. Проверку соответствия распределения количественных признаков закону нормального распределения проводили с использованием критериев Шапиро — Уилка или Колмогорова — Смирнова. При подтверждении нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), а значимость различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При распределении признаков, отличном от нормального, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR), применяя для сравнения независимых групп непараметрический критерий Манна – Уитни, а для

зависимых выборок – критерий Вилкоксона на основе сопоставления ранговых сумм. Анализ качественных и номинальных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; при объеме ожидаемых частот менее 10 использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса, при частотах менее 5 – точный критерий Фишера. Клиническую значимость различий оценивали путем расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Направление и силу связи между переменными оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона (r) или ранговой корреляции Спирмена. Для решения задач многомерного прогнозирования исходов, стратификации рисков и ранней диагностики гестационных осложнений последовательно тестировали четыре альтернативные модели машинного обучения и многомерной статистики. Пошаговый линейный дискриминантный анализ использовали на основе критериев минимума Лямбды Уилкса и максимума значения F-исключения с оценкой качества функций по канонической корреляции и расстоянию Махаланобиса. Бинарную логистическую регрессию применяли с верификацией коэффициентов критерием Вальда, оценкой общей адекватности на основе теста Хосмера — Лемешова и коэффициента детерминации Наджелкера (R2). Непараметрические деревья классификации и регрессии (алгоритм Exhaustive CHAID) строили с автоматическим определением оптимальных порогов расщепления узлов по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Бонферрони. Автоматизированные искусственные нейронные сети тестировали в архитектурах многослойного перцептрона (MLP) и радиально-базисных функций (RBF) с обучением методом обратного распространения ошибки и оценкой относительной важности предикторов. Оценку вероятности исходов в рамках дополнительных задач проводили методом линейной регрессии с определением коэффициента детерминации (R2). Для оптимального выбора предикторов и снижения риска переобучения моделей использовали метод автоматического выбора признаков (Feature selection) на основе критерия хи-квадрат Пирсона. Операционные характеристики построенных математических моделей валидировали с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), операционной

чувствительности (Se) и специфичности (Sp) на основе матрицы ошибок. Многокомпонентную систему прогнозирования формировали исключительно из моделей, преодолевших жесткие цензы надежности: точность распознавания образов на тестовой выборке превышала 80–85%, а площадь ROC-кривой составляла AUC >= 0,75. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы работы используются в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ: в лекциях, практических занятиях, включая дистанционное обучение.

Основные результаты работы защищены 3 свидетельствами о регистрации программ для ЭВМ, применяются в ГБУЗ Краснодарского края «Краевая клиническая больница № 2», ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара» министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ МО «Наро-Фоминский перинатальный центр», ОГБУЗ «Клиническая больница №1» МЗ Смоленской области.

Связь работы с научными программами. Диссертация выполнена в соответствии с основными научными направлениями в акушерстве и гинекологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: ведение беременности высокого риска, перинатология и охрана плода, гинекологическая эндокринология и репродуктивное здоровье, невынашивание беременности и бесплодие, малоинвазивные и органосохраняющие технологии, послеродовой период и послеродовые осложнения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование полностью соответствует п.1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»,

п. 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовый период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»., п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику», п.6 «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта научной специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология».

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: VII Региональный научный форум «Мать и дитя», Геленджик, 2014; XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 2010; XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя», Москва, 2013; Кубанская региональная медицинская конференция «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра», 2013, Геленджик; XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя», Москва, 2013; VII научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России», Сочи 2014; XX международный конгресс COGI , Париж, Франция, 2014; Международная Научная Конференция #SCIENCE4HEALTH2017, РУДН, Москва; IV Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнств у и детству», Санкт-Петербург, 2018; VI Междисциплинарный форум «Медицина молочной железы», Москва, 2018; XVII Общероссийский семинар «репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 2023; VIII Международный Междисциплинарный Саммит "Женское здоровье", Москва, 2024.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 14 от 24.11.2025 года).

Результаты исследования представлены в 28 научных работах, в том числе 21 статье в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и

изданий для публикации основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ.

Личное участие автора. Автором непосредственно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом проф. В.А. Новиковой; методология, концепция диссертационного исследования, его дизайн разработаны лично автором; им проведены обследование и лечение пациенток, статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и докладах на конференциях.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ РИСКАХ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинико-эпидемиологические вызовы органосберегающей хирургии матки в современных демографических условиях

Миома матки – доброкачественная солидная опухоль моноклонального происхождения, возникающая из гладкомышечных клеток миометрия и содержащая различное количество соединительной ткани [17]. ММ относится к гормончувствительным заболеваниям [61, 205].

ММ остаётся предметом пристального изучения во всём мире [191, 128, 48, 30]. Несмотря на более, чем полуторавековую историю проблемы, остаётся больше вопросов, чем ответов. Ни этиология, ни патогенез ММ до конца не изучены, что объясняет невозможность прогнозирования, профилактики и лечения данного заболевания.

1.1.1 Феномен «омоложения» лейомиомы матки и отложенного материнства: глобальные и региональные эпидемиологические тренды

За три десятилетия сформировались глобальные тренды эпидемиологии миомы матки (1990–2019 гг.) [152]. По данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) «Глобальная, региональная и национальная распространенность миомы матки с 1990 по 2021 год и прогнозы до 2050 года» с 1990 по 2021 год глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространенности (Age-standardized prevalence rate, ASPR) увеличился (среднегодовой темп роста = 0,05; 95% ДИ 0,03–0,08), наибольший рост наблюдался в Бразилии, Индии и Грузии [285]. Стандартизированный по

возрасту показатель заболеваемости (Age-standardized incidence rate, ASIR) также увеличился в глобальном масштабе (среднегодовой темп роста = 0,23; 95% ДИ 0,19–0,27), снизился только в Польше. Показатель лет жизни с инвалидностью (Years Lived with Disability, YLD) показал аналогичную глобальную тенденцию к росту (среднегодовой темп роста = 0,09; 95% ДИ 0,07–0,12), но снизился в некоторых регионах, включая Китай и Австралию. Выдвигаемые прогнозы предполагают стабилизацию этих показателей к 2050 году.

Помимо устойчивого роста глобального стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости ММ отмечено смещение пика риска на возрастную группу 35–39 лет в 2021 году [152, 278]. Помимо этого, показатель заболеваемости ММ заметно вырос в возрастной группе 25–30 лет, после 40 лет постепенно снижался, особенно у женщин старше 50 лет [278].

Рост заболеваемости ММ среди женщин репродуктивного возраста в период с 1990 по 2021 год в глобальном масштабе и распределение заболевания значительно связаны с уровнем социально-экономического развития. По сравнению с развивающимися странами (Китай, Индия) пик заболеваемости ММ в США приходится на более ранний возраст, что отражает различия в структуре питания, репродуктивных моделях и доступности медицинской помощи [110].

Глобальный характер проблемы и необходимость совершенствования стратегий ранней диагностики подтверждает смещение основного бремени заболевания из стран с высоким социально-демографическим индексом в страны с низким и средним уровнем дохода [97]. Согласно Байесовской модели «возраст-период-когорта» (Bayesian Age-Period-Cohort, BAPC), ожидается дальнейший рост заболеваемости и распространенности ММ в глобальном масштабе. Таким образом, сегодня рост заболеваемости рассматривается как серьезный вызов для мирового здравоохранения, подчеркивается необходимость внедрения программ раннего скрининга и доступной диагностики, особенно в развивающихся странах, для снижения глобального бремени болезни [278].

1.1.2 Современные концепции этиопатогенеза опухоли: гормонально-метаболическое репрограммирование, роль окислительного стресса и стероидных рецепторов

Современные фундаментальные исследования [154] выделяют гликолитическое репрограммирование как один из ведущих патогенетических механизмов инициации и прогрессирования ММ. Данный метаболический сдвиг позволяет опухолевым клеткам адаптироваться к высоким биосинтетическим запросам для поддержания пролиферации и избыточного синтеза внеклеточного матрикса.

Сегодня доказан вклад генетических факторов в развитие ММ [39]. Мультиэтнический масштабный геномный мета-анализ [150] указал на показатель наследуемости (heritability) в диапазоне от 26% до 63%. Авторами были обобщены ключевые результаты современных мета-анализов: 13 полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), в ходе которых идентифицировано 72 гена, имеющих варианты с полногеномной значимостью.

Современная концепция формирования лейомиомы базируется на конвергенции множественных сигнальных путей, интегративных молекулярных каскадах [115]. Центральное место в этом процессе занимает взаимодействие стероидных гормонов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса и генетических мутаций (прежде всего, гена MED12). Ключевые патогенетические взаимодействия схематично отображены на рисунке 1.1



Рисунок 1.1 — Интегративные молекулярные каскады этиопатогенеза ММ. Адаптировано: [115]

Установлена тесная связь между специфическими генотипами и метаболическими нарушениями. Так, мутации в гене MED12 и дефицит фумаратгидратазы индуцируют каскад биохимических изменений, характерных для гликолитического фенотипа. Гликолиз выступает триггером накопления внеклеточного матрикса через активацию ключевых сигнальных путей: трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β) и канонического пути Wnt/β-catenin. Эти механизмы сближают патогенез миомы с процессами фиброзирования в других органах (легкие, почки, печень). Поддержание фиброзного фенотипа обеспечивается сопряжением метаболического программирования с сигнальными путями PI3K/Akt/mTOR и гипоксия-индуцируемым фактором (HIF-1α). Это создает порочный круг, где метаболические изменения поддерживают структурную перестройку миометрия. Раскрытие роли гликолитического репрограммирования открывает новые перспективы для таргетной терапии ММ. Понимание того, что миома является метаболически активной опухолью, позволяет

рассматривать ингибиторы гликолиза и модуляторы путей mTOR/HIF-1α как потенциальные инструменты для неинвазивного контроля роста узлов и профилактики фиброза, что особенно значимо при подготовке пациенток к реализации репродуктивной функции.

В отношении патогенеза, по мнению N. Chabbert и соавт., миома матки может быть следствием генетических нарушений, иметь гормональное происхождение или возникать в результате каких-либо внутриутробных нарушений. Получено убедительное подтверждение того, что эстрадиол как на системном, так и на местном уровне участвует в росте миоматозных узлов. Данные о роли прогестерона в накоплении узлами клеточной массы более противоречивы [68, 227]. Прогестерон может как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Однако появляется все больше доказательств того, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном. Эстрогены и прогестерон оказывают своё действие на ткани-мишени через специфические цитозольные рецепторы и взаимно дополняют друг друга в процессе роста зачатков миоматозных клеток. В отличие от нормального миометрия до 90% клеток миомы матки содержат активные рецепторы прогестерона. Принадлежащие к семейству bcl-2 белки контролируют этапы биологических реакций, приводящих к апоптозу [167, 225]. Одновременно в миоматозных тканях, по сравнению с нормальным миометрием, наблюдается повышение экспрессии антигена Ki-67, который отвечает за клеточную пролиферацию. Одним из звеньев патогенеза миомы матки считают повышенный уровень ИФР-1 и гиперинсулинемию [6]. В норме около 97 % половых стероидов связаны в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). При гиперинсулинемии как следствии инсулинорезистентности, в печени снижается синтез ГСПГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. Это приводит к увеличению фракции андрогенов, в частности тестостерона, инсулиноподобного фактора роста. ИФР-1 обладает митотической активностью и служит мощным митогеном как для фибробластов, так и гладкомышечных клеток. [250].

Роль гормональных механизмов контроля роста ММ изучается и уточняется: подтверждена корреляция между клинической картиной ММ и эстрогеновыми, прогестероновыми рецепторами в миометрии [8]. На примере обследования женщин в пременопаузе установлено, что экспрессия эстрогеновых рецепторов (ERα) (H-score 193.42 ± 64.55 vs 153.29 ± 69.13; P=0.01), как и прогестероновых рецепторов (PR) (H-score 214.86 ± 66.56 vs 171.53 ± 63.53; P=0.001) в ММ может быть намного выше, чем в миометрии. Размер миоматозного узла имеет отрицательную корреляцию с иммуногистохимической балльной оценкой количества прогестероновых рецепторов, независимо от возраста, паритета, индекса массы тела женщины. Предполагалось, что при ММ подавление прогестероновых рецепторов происходит при размере миоматозного узла 11 см и более. Взаимозависимости между бесплодием, невынашиванием, меноррагией, дисменореей и экспрессией стероид-рецепторов в данном исследовании выявлено не было. Доказанная зависимость лейомиомы от стероидных гормонов имеется только при раннем развитии опухоли, что необходимо учитывать при назначении лечения, особенно при выборе модуляторов рецепторов стероидов [5].

Традиционный взгляд на миому матки (ММ) как на исключительно гормонозависимую опухоль дополняется современными данными о ключевой роли окислительного стресса (ОС). Согласно концепции Wang S. et al. [244], в тканях ММ формируется патологическая автономная ось «эстрогены–прогестерон–окислительный стресс» (E-P-OS), объединяющая гормональный дисбаланс и накопление активных форм кислорода. Гормональный дисбаланс индуцирует состояние окислительного стресса, который, в свою очередь, усиливает пролиферативные эффекты эстрогенов и прогестерона. Эта теория обосновывает причину рецидивов ММ после стандартной монотерапии гормонами или хирургического вмешательства, так как сохраняющийся окислительный стресс продолжает стимулировать патологические процессы. Авторы обосновывают необходимость перехода к комбинированной терапии, сочетающей блокирование гормональных сигналов с антиоксидантным воздействием для достижения эффекта при лечении и снижения риска рецидивов. Интеграция антиоксидантной защиты в

схемы лечения ММ является перспективным направлением для преодоления ограничений традиционной гормональной терапии.

1.1.3 Влияние лейомиомы матки и перенесенной миомэктомии на репродуктивный потенциал

Настоящей «проблемой внутри проблемы» ММ следует считать бесплодие, ассоциированное с опухолью, или существующее параллельно с ней [277, 232, 173, 76, 80, 177, 180]. До 30% случаев женского бесплодия в возрастной группе 30–40 лет обусловлено высокой распространенностью лейомиомы матки [268]. Существует точка зрения, что при асимптомном течении ММ допустима выжидательная тактика, и возможно наступление беременности, однако ММ, самостоятельно или опосредованно, может быть препятствием нормальной регуляции менструальной функции, других, общих и местных препятствий к реализации фертильности [24]. В зависимости от характеристик миоматозных узлов (размеры, количество, локализация узла или рубца на матке после МЭ) вероятность спонтанного наступления беременности после перенесенной МЭ составляет 45-61% [144]. Проблема усугублена тем, что медиана возраста рождения первого ребенка, например, в Москве и Санкт-Петербурге приближена к 30 годам, но в Санкт-Петербурге эта тенденция более отчётлива и интенсивность рождений в возрасте 30–34 года выше, чем в Москве [67]. Коэффициент суммарной рождаемости (КСР): по итогам 2024 года в России был зафиксирован исторический минимум — 1,41, а в ряде регионов он опустился до 1,2–1,3 (Росстат, 2024). Количество первородящих старших возрастных групп растет из года в год не только в России, но и во всех экономически развитых странах, что связано, в том числе, и с повышением уровня акушерской и педиатрической помощи, бурным развитием вспомогательных репродуктивных технологий [29, 45].

Несмотря на фундаментальные открытия последних лет, позволяющие выявлять ММ и индивидуально подбирать лечение, нарушение фертильности вследствие ММ и соответствующие подходы к её преодолению сохраняет свою

актуальность во всём мире [131, 148]. К доминирующему относится мнение о том, что ММ ассоциирована с бесплодием [148, 132, 193]. ММ в 2–3% случаев она является его единственной причиной бесплодия, и, в зависимости от локализации, ассоциирована так же и с привычным невынашиванием беременности, а вопрос о МЭ требует индивидуального решения [148].

В 2016 году группой экспертов Australasian CREI (Certificatein Reproductive Endocrinology & Infertility Subspecialty) по исследовательским доказательствам (ACCEPT–Australasian CREI Consensus Expert Panelon Trialevidence) было при представлено консенсусное заявление по фиброме и бесплодии [180]. Согласно данному документу, специалисты в области репродуктивной эндокринологии и бесплодия (группа ACCEPT) подчеркивают, что менеджмент ММ окружен значительными противоречиями и неопределенностью. На фертильность влияет локализация ММ в матке. Если субсерозное расположение ММ не оказывает влияния на результаты рождаемости, то интрамуральное - может быть связано с уменьшением рождаемости и увеличением частоты выкидышей. Субмукозная локализация ММ связана с уменьшением рождаемости и увеличением частоты выкидышей, и МЭ при субмукозной ММ, по-видимому, улучшает результаты рождаемости. В Консенсусе указывается, что при множественной ММ или её разных размерах относительное влияние на результаты рождаемости остается неопределенным, равно как и относительная польза МЭ в этих ситуациях. Консенсус подчеркивает, что лечение миомы отсрочивает зачатие, а более новые методы лечения (эмболизация маточной артерии, радиочастотная абляция, двусторонняя перевязка маточных артерий, фокусированная ультразвуковая хирургия с магнитным резонансом и миолиз ММ) требуют дальнейшего изучения до установления их роли в рутинном лечении ассоциированного с ММ бесплодия.

Однако для того, чтобы утверждать, улучшает ли МЭ при межмышечном расположении ММ результаты рождаемости, недостаточно данных [64].

Действительно, опубликованы новые сведения, посвященные систематизации имеющихся данных о влиянии эмболизации маточных артерий (ЭМА) на последующую фертильность женщины [71]: этот альтернативный

вариант лечения ММ, сохраняющий матку и якобы фертильность, может отрицательно влиять на функцию яичников и даже приводить к преждевременной менопаузе. Более того, использование ЭМА у пациенток с будущими репродуктивными планами по-прежнему вызывает споры из-за возможных осложнений беременности, неблагоприятных её исходов и состояния овариального резерва. [106]. Канадским обществом акушеров-гинекологов было опубликовано клиническое руководство «Менеджмент ММ у женщин с иначе необъяснимым бесплодием» («The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility»), в котором указано, что у 5-10% женщин, страдающих бесплодием, обнаружена одна или несколько ММ. Однако, при исключении всех других причин бесплодия, ММ встречается только от 1% до 2% оставшихся женщин. Подчеркивается, что и бесплодие, и возраст связаны с ММ, поэтому необходимы разработка и проведение надлежащим образом исследования, демонстрирующего прямую причинную связь между наличием ММ и бесплодием. Согласно указанному клиническому руководству, были сформулированы основные положения касательно ММ и ассоциированного с ней бесплодия. Во-первых, субсерозная ММ не оказывает влияния на фертильность; роль интрамуральной ММ остается неясной. Влияние интрамуральной ММ на фертильность кажется незначительным, тем более в отсутствие болезней эндометрия. Требуются более убедительные доказательства. Практически нет сведений о фертильности после консервативных методов лечения ММ. Во-вторых, медикаментозная терапия ММ связана с подавлением овуляции, продукции эстрогенов или нарушением направленного действия эстрогена или прогестерона на уровне рецептора, и, следовательно, может влиять на состояние эндометрия и имплантацию. Однако сведений о том, исключается ли этим постулатом роль медикаментов как самостоятельного метода лечения ММ при бесплодии, какова роль медикаментов в прегравидарной подготовке после МЭ в доступной литературе практически нет.

В исследовании Boegl M. et al., проведенном на базе Венского медицинского университета, были проанализированы исходы МЭ (лапароскопических и

лапаротомных) у пациенток с бесплодием и субсерозными узлами типов FIGO V и VI [218]. Почти половина пациенток (45,0%) достигла спонтанной клинической беременности в течение 12 месяцев после послеоперационного периода восстановления. Медиана времени до наступления беременности составила 4 месяца после завершения 6-месячного периода реабилитации. Выявлена статистически значимая связь между размером миомы и вероятностью зачатия (OR 1.25; 95% CI 1.072–1.446). У пациенток с более крупными узлами (медиана 7,5 см) наблюдалась более высокая вероятность наступления беременности после их удаления. В продолжение ранее сказанному оказалось, что возраст оставался критическим фактором успеха (OR 0.77), где с каждым годом вероятность зачатия снижалась.

Иной ракурс на риски МЭ показало квазиэкспериментальное исследование Hashemi M. et al. [158]. МЭ может привести к значительному снижению уровня АМГ у женщин с ММ, перенесших как открытую, так и лапароскопическую МЭ, при этом размер и тип миомы существенно влияют на изменения уровня гормона.

Современные подходы к лечению ММ обусловлены, в первую очередь, наличием симптоматики и репродуктивными планами женщины [34]. Достоверное выяснение причин инфертильности этих женщин и доступные возможности выбора метода лечения с учетом фертильных планов до настоящего времени не унифицированы, разобщены, контраверсионны и требуют доказанных алгоритмов дифференцированного подхода к персонализированному лечению женщин указанного контингента.

До настоящего времени не определена клиническая значимость объема матки, миоматозных узлов и их соотношения в течение заболевания [21].

За последнее десятилетие значительно расширились возможности патогенетической терапии миомы матки [8, 23]: предложены варианты медикаментозной терапии миомы матки с помощью селективных модуляторов рецепторов прогестерона. Показано, что мифепристон — родоначальник данной группы препаратов, открытый в 80-х годах прошлого столетия, является наиболее изученным и перспективным. Интерес к нему не ослабевает. В частности,

продолжается исследование онкопротективного действия мифепристона, в том числе в отношении ткани молочной железы [69]. Патогенетически и клинически обоснована эффективность мифепристона в самостоятельном лечении небольших узлов миомы и в качестве противорецидивной терапии после МЭ у женщин репродуктивного возраста. Использование при терапии ММ антипрогестинов или селективных модуляторов рецепторов прогестерона доказывает митогенный эффект прогестерона на рост миом in vivo. Мифепристон может эффективно уменьшать объем ММ, кровотечение и абдоминальный дискомфорт.

Накоплен опыт по результатам изучения эффективности применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат) в лечении миомы матки [138, 242, 52, 40, 259]. Улипристала ацетат способен уменьшить симптомы ММ за счет ингибирования пролиферации, снижения ангиогенеза. В исследованиях показано, что данные изменения являются непролиферативными и не приводят к развитию рака. В 2018 г. Комитет по оценке риска в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), входящий в состав Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) сделал вывод о том, что существует риск редкого, но серьезного поражения печени препаратом улипристала ацетат для лечения миомы матки. И в 2020 г. рекомендовал прекратить прием улипристала ацетата, в связи со случаем поражения печени, потребовавшем трансплантации у пациентки, принимавшей препарат. Эксперты CHMP пришли к выводу, что польза применения улипристала ацетата 5 мг для терапии миомы матки у женщин, для которых нет альтернативных вариантов лечения, может перевешивать этот риск. В 2022 Комитет, проведя экспертизу препарата, рекомендовал его к лечению у взрослых женщин, не достигших менопаузы, для которых эмболизация и/или хирургическое лечение неприменимы или не дали результатов. Курсовое лечение не должно превышать 3 месяцев.

Для лечения ММ широко используется внутриматочная левоноргестрел-рилизинг система (ЛНГ – ВМС) [72]. Однако на фоне применения ЛНГ – ВМС у 6,5–30% женщин возможно образование функциональных кист яичников, и при

длительном применении ЛНГ–ВМС — воспалительная инфильтрация, обызвествление стромы и развитие стромальных гранулем эндометрия, микрожелезистая гиперплазия цервикального канала [35]. Сведений о том, как влияют данные осложнения на фертильность женщины после удаления ЛНГ – ВМС, нет.

Внедрены в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ), механизм действия которых связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе: после связывания аГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и, опосредованно, увеличение синтеза эстрадиола в яичниках. [43]. Препарат может уменьшить объем узлов ММ и симптоматику заболевания, но целесообразен прием в течение не более 3-6 месяцев, учитывая выраженные побочные эффекты.

В связи с особенностями механизма действия указанных препаратов обоснован дифференцированный подход к назначению антирецидивной медикаментозной терапии после МЭ: агонисты гонадолиберина целесообразно назначать пациенткам с высоким овариальным резервом, пролиферативным типом миоматозных узлов, выраженным менометроррагическим синдромом, анемией; ЛНГ-ВМС – при преобладании мелких миоматозных узлов и отсутствии пролиферативных изменений, наличии родов в анамнезе; антипрогестины - при пролиферативном типе узлов, неблагоприятном анамнезе по дебюту или росту узлов во время беременности или во время приема гестагенов, наличии миомы с высокими значениями УЗ-маркеров васкуляризации [69].

Инфертильность женщины при ММ и эффективность лечения ММ зависит от экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативной активности по Ki-67 и площади сосудистого русла как в ткани нормального эндо- и миометрия, так и в тканях ММ [168]. С другой стороны, особенности полиморфных вариантов

генов рецепторов эстрогена (ERa) и прогестерона (PGR) у пациенток с ММ могут влиять на клиническое течение ММ [209].

В течение последних лет, при изучении этиопатогенеза ММ определяют маркеры пролиферации (Ki-67), апоптоза (Bcl-2) и онкопротеина (p53), что так же позволит прогнозировать дальнейшее течение ММ и индивидуализировать лечебную тактику, которые были описаны еще в 1994 году известными отечественными учёными Е.В. Вишневской и Я.В. Бохманом.

В исследовании Мелкозеровой О.А. и соавт. [44] отмечено, что поддержание тканевого гомеостаза основано на сбалансированном взаимодействии процессов пролиферации и апоптоза, и, что наиболее важным для диагностики гиперпластических процессов эндометрия среди иммуногистохимических маркеров выделяют супрессор опухолевого роста PTEN, маркер пролиферативной активности Ki-67, маркер апоптоза Bcl-2, а также рецепторы к стероидным гормонам. Указывается, что экспрессия ядерного маркера пролиферации Ki-67 в ткани простой миомы матки в 3 раза, а в пролиферирующей – в 70 раз выше, чем в нормальном миометрии, что указывает на высокий пролиферативный потенциал растущих миоматозных узлов, несмотря на выявляемую низкую митотическую активность опухолевых миоцитов. Антиген Ki-67 признан уникальным маркером пролиферативной активности, поскольку выявляется только в течение митотического цикла клетки, о чём писали ещё в 1994 г. Вишневская Е.Е. и Бохман Я.В. [14], в 2004 году Чепик О.Ф [79].

Опубликован обзор [35, 168], посвященный современным аспектам этиологии и патогенеза миомы матки, в котором так же подчеркивается роль протоонкогена Bcl-2, способного блокировать процессы апоптоза, преобладающем в клетках миомы, чем в интактном миометрии, особенно в секреторную фазу, стимулируемый прогестероном; роль повышенной экспрессии антигена Ki-67 в лейомиоме, особенно в секреторную фазу менструального цикла; роль нуклеарного фосфопротеина p53 — мощного супрессора опухолевого роста, синтез которого в миоматозных узлах гормонально-зависим [36] . Основываясь на исследованиях Спиридоновой Н.В., Тихомирова А.Л., авторы обзора акцентируют внимание на

том, что концентрации p53 в тканях ММ после 12-16 недельного курса лечения агонистами гонадолиберинов увеличивается, а при лечении препаратами эстрогенов - достоверно уменьшается в клетках миомы матки. Препараты прогестерона не влияют на концентрацию p53 в тканях ММ. Представлены убедительные данные об особенностях экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и ингибитора апоптоза Bcl-2 в миоматозных узлах после консервативной МЭ [65]. В исследование были включены женщины репродуктивного возраста (33,4 ± 4,1 лет) с ММ после консервативной МЭ. Размеры ММ не превышали 12-недельную беременность. Иммуногистохимическое исследование лейомиомы тела матки выявило достоверное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и снижение экспрессии рецепторов маркера пролиферации Ki-67 во всех исследуемых образцах. Однако, было показано, что полученные результаты могут отличаться в зависимости от того, имелись ли в лейомиоме тела матки дистрофические изменения или нет. В удалённых узлах миомы выявлены дистрофические изменения и доминирование процессов апоптоза над процессами пролиферации, как результат длительно существующего и доброкачественно протекающего опухолевого процесса в матке. Разнородность процессов апоптоза характеризует разную степень зрелости миоматозных узлов, вероятность их регресса, но также вероятность рецидивов ММ, что представляет значительный интерес при выполнении настоящего исследования.

Тем не менее до настоящего времени не изучен до конца вопрос, как различная экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативная активность Ki-67, полиморфизм генов ERa и PGR влияют на эффективность различных методов фармакотерапии ММ, фертильность, параметры миоматозных узлов при наступлении беременности и при гестагенотерапии в случае терапии невынашивания беременности.

1.1.4 Парадигма нестерильности полости матки: латентный дисбиоз опухоли и концепция кишечно-маточной оси

Остается крайне недооцененной значимость микробиома женщины и ММ [263, 171]. Микробиом матки, участвующий наравне с воспалением в росте ММ, рассматривается как альтернативная цель при выборе метода ее лечения [149]. Связь микробного спектра удаленных миоматозных узлов и их ложа с исходом оперативного лечения ММ представлена в отдельных исследованиях [98]. Отечественными исследователями доказана высокая степень нестерильности миоматозных узлов (92,8%) и их ложа (82,3%) с преобладанием анаэробных таксонов, что подтверждает современную парадигму микробиомного представительства в тканях матки. Выявленные корреляционные связи в системе «влагалище – миоматозный узел – ложе» указывают на микробиологическое единство данных локусов, колонизация миометрия и миоматозных узлов различными микроорганизмами протекает латентно и, по данным гистологического контроля, не индуцирует классический инфекционно-воспалительный процесс [46].

Роль микробиома в патогенезе миомы матки и репродуктивном здоровье подробно отражена в обзоре литературы Korczynska L. [249]. Использование NGS-секвенирования и анализа гена 16S рРНК опровергло представление о стерильности полости матки, выявив уникальное разнообразие микроорганизмов, типичных для влагалища и толстой кишки, хотя и с низкой плотностью колонизации. Современные данные указывают на существование специфической «кишечно-маточной оси», где кишечная микробиота (эстроболом) регулирует реабсорбцию эстрогенов, поддерживая гиперэстрогению, что повышает риск инициации и роста лейомиомы. Пилотные исследования микробиома при ММ выявили более высокое бактериальное разнообразие в тканях матки, дефицит Lactobacillus spp. в эндометрии при доминировании Acinetobacter, Pseudomonas и Cloacibacterium, и наличие кишечных бактерий (Clostridium) в миоматозной ткани, предполагая системную транслокацию микроорганизмов на фоне нарушения

кишечного барьера. Влияние микробиоты на метаболизм эстрогенов и дисбиоз эндометрия полости матки у пациенток с миомой матки и возможная роль лечения аналогами ГнРГ схематично отображена на рисунке 1.2.

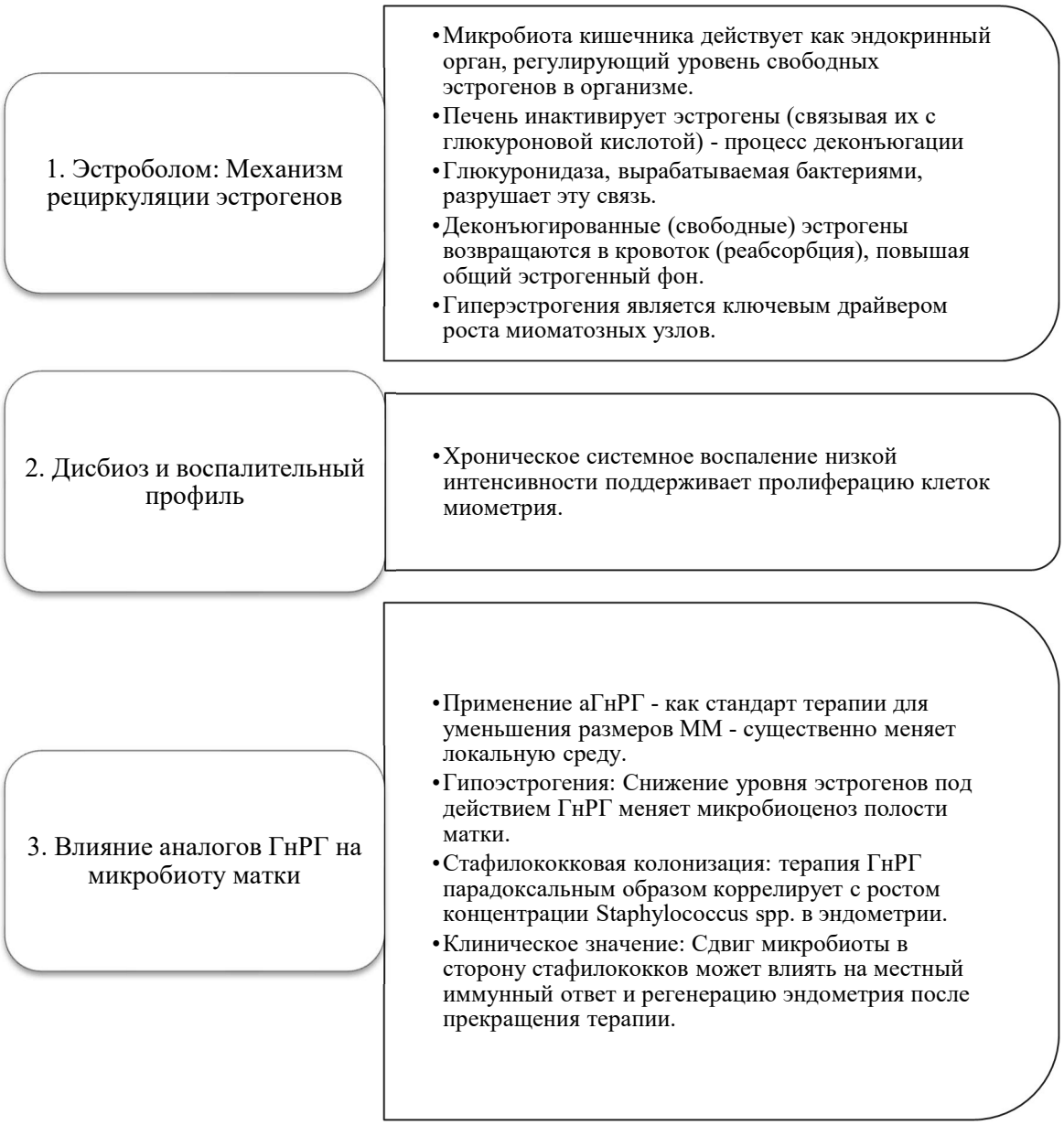


Рисунок 1.2 — Взаимосвязь микробиоты ММ и метаболизма эстрогенов. Адаптировано [249]

Взаимосвязь между микробиотой и ММ выглядит как замкнутый круг: дисбиоз кишечника → повышение уровня свободных эстрогенов → рост миомы → гормональное лечение → изменение микробиоты матки.

Yang Q. et al. указывают на то, что локальный микробиом матки оказывает существенную роль в патогенезе ММ [115]. В составе микробиоты миоматозных

узлов отмечается преобладание представителей Clostridium, Ruminococcus и Coprococcus. Поскольку данные микроорганизмы типичны для кишечной флоры, выдвигается гипотеза о системной транслокации бактерий из кишечника в матку на фоне дисбиоза или нарушения барьерной функции кишечника. Авторы считают, что высокая гетерогенность ММ (генетическая, эпигенетическая и клеточная), требуют исследования локального микробиома со строгой стратификацией по возрасту, ИМТ, фазе цикла и наличию мутаций.

Заслуживает внимание обзор Luo J. et al. [258], который посвящен анализу динамического влияния микробного состава на канцерогенез в гинекологии, прогрессирование опухолей и их чувствительность к терапии. Особое внимание уделено трансляционному потенциалу микробиоты в рамках персонализированной медицины – использованию микробных биомаркеров для диагностики, модуляции эффективности химио- и иммунотерапии, а также прогнозированию риска рецидивов. В работе также обсуждаются ключевые вызовы и ограничения на пути внедрения стратегий таргетирования микробиоты в реальную клиническую практику гинекологической онкологии [258].

Таким образом, дисбиоз матки и эндометрия в сочетании с иммунной дизрегуляцией может выступать в роли триггера патологической пролиферации и нарушения гомеостаза. Понимание роли микробиома открывает новые перспективы в разработке персонализированных стратегий прегравидарной подготовки, направленных на восстановление антивоспалительного потенциала миометрия перед предстоящей беременностью. Сведений о связи несостоятельности рубца на матке после МЭ с микробиомом матки в литературе нет.

1.1.5 Молекулярно-биологическая концепция послеоперационного рецидивирования лейомиомы матки. Клеточные ниши как предикторы истинных рецидивов миомы матки

В современной концепции этиопатогенеза ММ рассматривается как моноклональный пролиферат, развивающийся в результате неопластической трансформации резидентных стволовых клеток миометрия [237, 233, 236]. Рост опухоли обусловлен сложным взаимодействием генетических мутаций, эпигенетических модификаций, системных метаболических сдвигов и дисрегуляции микроокружения стволовых клеток [195].

Биологическим субстратом для формирования новых узлов де-ново служат трансформированные опухолевые стволовые клетки и их измененные соматические предшественники, персистирующие в перифокальной зоне и интактном миометрии. [271]

Сегодня большое внимание уделяют роли стволовых клеток и профиброгенного микроокружения не только в патогенезе ММ, но и механизмах рецидивирования [281, 115, 184]. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) миометрия / миоматозных узлов и их микроокружение функционируют как единая система опухолевой прогрессии, а назначение послеоперационной терапии патогенетически обосновано для супрессии паракринных драйверов, нормализации жесткости матрикса.

Во время каждого овуляторного цикла воздействие стероидных гормонов яичников и усиленная пролиферации стволовых клеток ткани способны спровоцировать соматическую мутацию (чаще всего затрагивают гены MED12 (77%) и HMGA2/1 (10%)), развитие опухоли. Откладывать избыточное количество внеклеточного матрикса могут как мутировавшие гладкомышечные клетки, так и прилегающие к опухоли фибробласты. Мутации MED12 помимо всего прочего связаны с повышенной чувствительностью к прогестерону, который с небольшой популяцией стволовых клеток в ММ необходим для «выживания» и роста опухоли. Прогестерон, в свою очередь активирует выработку лигандов WNT, цитокинов и

других веществ, стимулирующих рост, которые паракринным образом воздействуют на соседние стволовые клетки, поддерживая рост ММ. Именно поэтому подавление выработки эстрогена или прогестерона, а также антагонисты прогестерона используются для временного уменьшения размеров этих опухолей и облегчения симптомов [265].

В данном аспекте представляют интерес сведения о роли биомеханических сил и механотрансдукции в патогенезе ММ с опосредованным нарушением рецептивности эндометрия [103]. Традиционный взгляд на патогенез миомы матки сфокусирован на гормональных и биохимических триггерах, однако миометрий непрерывно генерируют циклические микросилы пиконьютонного диапазона с миллисекундными интервалами. Мутации, аберрантное метилирование и гипоксия вызывают дефекты клеточной механорецепции, трансформируя стволовые клетки (СК) миометрия в опухолевые клетки-предшественники. Сформированная опухоль обладает высоким модулем упругости, генерируя чрезмерное механическое давление. Посредством процессов механотрансдукции и твердотельной сигнализации (англ. – solid-state signaling) эти физические стимулы из миометрия передаются в эндометрий. Достигая эндометрия, они дестабилизируют регуляторы внутриклеточного каркаса (актинового цитоскелета), эпителиальные натриевые каналы и рецепторы лизофосфатидной кислоты, вызывая конформационные изменения белков и нарушая трансляцию модуляторов рецептивности. Процесс усугубляется сопутствующим гиперметилированием генов рецептивности эндометрия, что нарушает децидуализацию эндометрия, препятствует имплантации или ведет к ранней потере беременности. Данный аспект обосновывает необходимость учета биомеханических факторов ММ при прогнозировании репродуктивных исходов.

Экспериментальные данные доказывают, что ожирение является прямым триггером трансформации стволовых клеток миометрия в опухолевые [86]. Совместное культивирование стволовых клеток с адипоцитами и обработка лептином приводят к стимуляции пролиферации (рост синтез ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и активация опухолевых путей Wnt4, бета-

катенин, TGF-бета-3 и pSMAD2/3); индукция фиброза (повышенное отложение внеклеточного матрикса, в частности коллагена 1 типа (COL1A)); оксидативный стресс и генотоксичность (повышенная экспрессия фермента NOX4, избыток активных форм кислорода и повреждение ДНК стволовых клеток); активация рецепторов лептина (LEP-R), транскрипция генов клеточной пролиферации, ангиогенеза и гликолиза.

Исследования эндометрия показывают важность внеклеточных везикул в опосредовании различных физиологических и патологических процессов. Мы продемонстрировали, что клетки миометрия являются потенциальными клетками ниши мезенхимальных стволовых/стромальных клеток эндометрия (eMSC), модулирующими их биологическую функцию [198].

Таким образом, трансформация ниши миометриальных стволовых клеток лежит в основе формирования фенотипа ММ. Активация ниш МСК сопровождается сочетанной метаболической, фиброзной, сосудистой и иммунной дисрегуляцией, и ММ формируется как комплексное заболевание, сочетающее в себе признаки неоплазии, фиброза и хронического иммунометаболического ремоделирования миометрия. При этом результирующий фиброз ткани и локальное механическое давление через процессы механотрансдукции напрямую транслируют эти патологические стимулы в эндометрий, нарушая его рецептивность и создавая риски для репродуктивной функции.

1.1.6 Патогенетическое обоснование послеоперационной таргетной терапии

Устранение макроскопического узла хирургическим путем — это лишь ликвидация симптома, но не прекращение системного патологического процесса. Если верифицирован агрессивный ИГХ-профиль опухоли, раневое ложе нуждается в немедленном медикаментозном контроле [32, 174].

Применение послеоперационной антирецидивной фармакотерапии (селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, современных прогестинов или антипрогестинов) патогенетически обосновано именно с позиции

воздействия на микроокружение ниш. Таргетные препараты блокируют паракринную стимуляцию стволовых клеток со стороны дифференцированного миометрия, снижают экспрессию Ki-67 и нивелируют влияние прогестерона на зоны роста. Это позволяет искусственно «усыпить» активированные клеточные ниши, уменьшить объем резидуальных микроузлов на 32–45% и обеспечить физиологически полноценный фибриллогенез шва матки без риска стремительного рецидивирования во время последующей гестации.

1.1.7 Возможности и ограничения антирецидивной фармакотерапии после хирургического лечения миомы матки

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ (2020-2023), агонисты ГнРГ остаются эффективным средством для подавления пролиферативной активности миоматозных узлов. Современная парадигма консервативного лечения ММ, закрепленная в руководстве SOGC (2025), демонстрирует отчетливый вектор в сторону повышения безопасности терапии. Несмотря на признанную эффективность инъекционных агонистов гонадолиберина в купировании геморрагического синдрома и уменьшении размеров опухоли, лимитирующим фактором их долгосрочного использования выступает гипоэстрогения, выраженность которой необходимо нивелировать с помощью сопутствующей add-back терапии.

Глобальная позиция по фармакотерапии ММ представлена следующим образом [207]. Антагонисты ГнРГ на сегодняшний день являются наиболее эффективным методом медикаментозной терапии, характеризующимся быстрым началом действия, предсказуемой эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с агонистами ГнРГ, особенно при сочетании с терапией «add-back» (восполнением уровня эстрогенов). Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), несмотря на их перспективность, сталкиваются с регуляторными ограничениями из-за опасений относительно безопасности для печени; это подчеркивает необходимость поиска альтернатив с лучшей

переносимостью или совершенствования подходов к их применению. Негормональные и природные средства, такие как EGCG, предлагают органосохраняющий и безопасный подход для определенных групп пациенток – в частности, для тех, кто предпочитает негормональные методы лечения или нуждается в них. Перспективные направления терапии включают использование таргетных молекулярных препаратов и персонализацию лечения с применением технологий искусственного интеллекта, что призвано повысить эффективность и безопасность терапии, а также обеспечить ее соответствие индивидуальным особенностям пациенток.

Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (антагонисты ГнРГ) представляют собой высокоэффективную и безопасную альтернативу в консервативном лечении миомы матки [127]. Согласно современным данным мета-анализа, пероральные антагонисты ГнРГ (релуголикс, элаголикс, линзаголикс) обеспечивают в пременопаузе в 5 раз более эффективный контроль аномальных маточных кровотечений по сравнению с плацебо (RR = 5.09; 95% CI 3.19–8.14) и способствуют значимому уменьшению объема миоматозных узлов (MD = -27.36%; 95% CI -38.89 – -15.83). Важным клиническим преимуществом этой группы препаратов перед классическими инъекционными агонистами ГнРГ является минимальное влияние на метаболизм костной ткани (MD -0.35; 95% CI -0.47 – -0.24), что ассоциировано с меньшим риском снижения минеральной плотности костей. При этом выраженность вазомоторных симптомов (приливов) при их приеме остается сопоставимой с альтернативными схемами лечения [229]. Авторы подчеркивают важность выбора терапии на основе баланса между эффективностью и побочными эффектами, отдавая предпочтение современным прогестинам для долгосрочного ведения.

В рамках научной дискуссии относительно патогенетической обоснованности применения гестагенов при ММ особое внимание привлекают выводы систематического обзора (на основе анализа 63 наиболее релевантных исследований), оценивавшего клиническую эффективность прогестагенов у женщин в пременопаузе [264]. На основании детального анализа массива

биохимических, гистологических и клинических данных автором было убедительно продемонстрировано, что эндогенный прогестерон и синтетические прогестагены играют критическую триггерную роль в патогенезе и стимуляции роста миоматозных узлов. Резюмируя полученные данные, исследователь приходит к выводу, что использование прогестагенов для консервативного менеджмента миомы матки является патогенетически необоснованным и неэффективным. Автор использует яркую метафору, указывая, что назначение препаратов прогестеронового ряда при данном заболевании эквивалентно «постоянному подливанию масла в огонь» (constantly adding fuel to the fire). Это обусловлено тем, что вместо сдерживания опухолевой прогрессии прогестагены способны напрямую индуцировать и потенцировать пролиферативную активность клеток лейомиомы [129].

По мнению экспертов FIGO, современное состояние фармакотерапии миомы матки характеризуется выраженным дефицитом официально одобренных таргетных препаратов и высокой степенью клинической неопределенности [129]. Несмотря на высокую распространенность ММ, спектр официально утвержденных лекарственных средств остается крайне узким. Основной группой препаратов, одобренных регуляторами (FDA в США и EMA в Европе) для терапии ММ, являются антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Существуют ограничения традиционных методов, и агонисты ГнРГ рассматриваются преимущественно как средство предоперационной подготовки, что обусловлено их неблагоприятным профилем побочных эффектов при длительном применении. Применение улипристала ацетата подвергается ограничениям в использовании из-за рисков для безопасности пациенток (гепатотоксичность), что сузило возможности консервативного лечения. В реальной клинической практике широко применяются комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, ВМС-ЛНГ и транексамовая кислота. FIGO подтверждает, что, хотя эти средства не имеют официального одобрения (FDA/EMA) именно для лечения ММ, они способны значимо улучшать качество жизни пациенток с аномальными маточными кровотечениями за счет снижения объема кровопотери. Применение данных

препаратов при лечении ММ делает их юридически уязвимыми и научно «неопределенными» в контексте долгосрочного влияния на рост узлов и фертильность.

Современный тренд перехода к пероральным антагонистам ГнРГ (релуголикс, элаголикс) сохраняет неопределенность. Отсутствуют убедительные данные о состоянии миометрия и эндометрия перед зачатием; нет крупных РКИ, подтверждающих улучшение частоты живорождения (live birth rate) по сравнению с немедленной операцией после терапии антагонистами ГнРГ перед беременностью.

Систематический обзор [208], посвященный фармакогенетическим (влияние генетических вариантов на ответ на лекарственную терапию, риск побочных эффектов и риск неэффективности лечения) детерминантам в лечении женского бесплодия и ММ, показал значительные пробелы в изучении фармакогенетики таких социально значимых заболеваний, как миома матки и эндометриоз, которые критически влияют на репродуктивные исходы. Отсутствие знаний об индивидуальном ответе на терапию не позволяет реализовать принципы превентивной медицины: избежать снижения эффективности препаратов, предотвратить чрезмерный ответ (гиперстимуляцию) или развитие тяжелых побочных эффектов. Сложности интегрции данных находок в клиническую практику затрудняют переход к персонализированному подбору фармакотерапии, что является фундаментом современной репродуктивной стратегии.

Метаанализ 11 РКИ подтвердил высокую терапевтическую ценность пероральных антагонистов ГнРГ (релуголикс, элаголикс) как эффективной альтернативы хирургическому лечению. Данные препараты обеспечивают не только пятикратное преимущество в контроле геморрагического синдрома, но и достоверное уменьшение объема миоматозных узлов на 27%, при этом демонстрируя более благоприятный профиль костной безопасности по сравнению с плацебо и традиционными схемами. Однако эти сведения относятся к пременопаузальным пациенткам, но не планирующих беременность [229].

Очевидно, что современные тенденции (2025–2026 гг.) демонстрируют отражают высокую эффективность антагонистов ГнРГ и дефицит доказательной базы для традиционных методов, таких как терапия прогестинами. Особое внимание уделяется переходу к персонализированным стратегиям на основе фармакогенетического профиля пациентки [208].

Применение антипрогестинов, в частности мифепристона, рассматривается как перспективная альтернатива агонистам ГнРГ, однако данные о его эффективности в отношении редукции объема узлов остаются противоречивыми. В новейшем метаанализе [135], объединившем результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представлены следующие данные. Несмотря на широкое клиническое применение, мифепристон не показал статистически значимого преимущества перед плацебо в общем снижении объема лейомиомы (SMD = -1,11; P = 0,15). Это ставит под вопрос целесообразность использования препарата в качестве монотерапии для уменьшения размеров крупных узлов. Однако выявлена значимая корреляция между дозировкой препарата и динамикой объема ММ. Так, ежедневный прием 25 мг мифепристона достоверно эффективнее снижает объем узлов по сравнению с дозой 10 мг (SMD = -0,54; P = 0,04). В то же время, при использовании низких доз (5 мг против 10 мг) значимых различий в темпах редукции опухоли не обнаружено. Полученные данные указывают на то, что использование мифепристона в предоперационной подготовке или консервативном лечении требует строгого обоснования дозировки. Клиническая значимость редукции объема узлов на фоне приема препарата остается предметом дискуссий, что диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных режимов терапии, способных обеспечить стойкий регресс опухоли без значимых побочных эффектов.

Ограничение использования СМПР и отсутствие доказательной базы по репродуктивным исходам для новых классов препаратов (антагонистов ГнРГ) диктуют необходимость перехода от стандартизированных протоколов к персонализированным стратегиям прегравидарной подготовки, основанным на биологических детерминантах опухоли.

1.1.7 Оптимизация репарации миометрия и профилактика послеоперационного ятрогенного аденомиоза при использовании комбинированной оральной контрацепции

Согласно имеющимся данным [75] допплерометрии аркуатных артерий, регенерация миометрия после лапаротомии обеспечивается преимущественно за счет гиперваскуляризации и усиления мощности локального кровотока в области швов. При этом лапароскопическая технология демонстрирует качественные преимущества, инициируя полноценный неоангиогенез в зоне операционной травмы.

Обеспечение реабилитации после консервативной миомэктомии [16] и условий для полноценного заживления стенки матки [74; 99] представляет собой фундаментальную клиническую задачу, напрямую определяющую состоятельность формирующегося рубца при последующей гестации [61, 235]. При послойной реконструкции глубоких интрамуральных дефектов миометрия, особенно в условиях вскрытия полости органа или работы в пограничной зоне, существует доказанный риск механической имплантации и случайного захвата жизнеспособных фрагментов базального эндометрия в мышечный шов [105]. Данный феномен индуцирует развитие послеоперационного ятрогенного аденомиоза непосредственно в проекции формирующегося рубца [116]. В условиях интактного менструального цикла эктопированные эндометриальные клетки подвергаются циклической пролиферации и десквамации, вызывая локальные интрамуральные микрокровоизлияния, тканевой отек и хроническую воспалительную реакцию, что критически нарушает фиброгенез, дезорганизует структуру коллагенового каркаса и ведет к несостоятельности миометрия [105, 235].

В свою очередь литературный обзор Н. М. Тоноян убеждает в высоком риске рецидивирования ММ [61]. Хирургическая травма при МЭ локально индуцирует экспрессию ростовых и ангиогенных факторов (Ki-67, VEGF) в перифокальном миометрии, и вылущивание макроскопически видимых узлов не устраняет

системные патогенетические стимулы (гипоталамо-гипофизарные нарушения, генетические дефекты и др.) опухолевого роста, персистирующие в интактной ткани матки. Патогенетическими факторами рецидивирования ММ признаны высокие показатели факторов роста Ki-67 (протеин Ki-67), PR (прогестерон) и VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), как в самой лейомиоме, так и в окружающем миометрии. Это диктует необходимость обязательного использования послеоперационной гормональной супрессии как для создания условий механического покоя рубца, так и для долгосрочного сдерживания пролиферативной активности оставшихся микрофокусов ММ.

1.2 Контраверсии и эволюция подходов к хирургическому органосберегающему лечению миомы матки у пациенток репродуктивного возраста

Заживление и функция хирургически поврежденного миометрия зависят как от фенотипа, так и от генотипа [21].

В современной литературе дискутируется вопрос об объеме МЭ [87, 117]. Существует мение, что органосохраняющее вмешательство должно ограничиваться энуклеацией лишь доминантных узлов, непосредственно ухудшающих качество жизни и репродуктивный потенциал; однако классическая хирургическая концепция предписывает радикальное иссечение всех визуализируемых узлов для снижения риска истинного рецидивирования заболевания [16].

В современной оперативной гинекологии фокус исследовательского интереса сместился с простой констатации факта ушивания стенки матки на изучение биомеханики раневого ложа (wound biomechanics). Натяжение хирургической раны является ключевым биомеханическим фактором для регенерации тканей, поскольку его чрезмерность может вызывать нарушения микроциркуляции, затруднение миграции клеток и отложение коллагена, привести к расхождению краев раны. Поэтому особое внимание уделяется концепции «активного снижения натяжения»,

но сложность стандартизации его количественной оценки натяжения раны представляет собой клиническую проблему [104].

В современной фундаментальной медицине миометрий представляет собой ключевую мишень для изучения механобиологии гладкомышечных тканей [190]. Сегодня детально описано негативное влияние ММ с центрипетальным вектором роста на репродуктивную функцию, реализуемое через нарушение сократительной способности миометрия в зоне контакта с эндометрием, и своевременная МЭ показана эффективной мерой по нивелированию данного фактора и восстановления фертильности. Тем не менее, хирургическое лечение субмукозных очагов сопряжено с определенными техническими трудностями, и для систематизации подходов и минимизации интраоперационных рисков предлагаются структурированные алгоритмы индивидуального выбора хирургического доступа [15].

Биомеханическая уникальность матки заключается в её способности выдерживать сокращения в процессе менструации, колоссальные деформационные нагрузки при гестации, обеспечивать мощный сократительный импульс в родах [190]. В основе этого феномена лежит сложнейшая пространственная архитектоника экстрацеллюлярного матрикса и феномен механотрансдукции – клеточного процесса, при котором механические силы (жесткость, давление внеклеточного матрикса) преобразуются в биохимические сигналы. В узлах ММ избыточно формируется жесткая рубцовая ткань, что активирует сигнальные пути, стимулируя бесконтрольный рост опухолевых клеток [141]. Очевидно, что любое ятрогенное повреждение этой филигранно настроенной системы, и энуклеация миоматозного узла грубо нарушает этот биомеханический баланс, формируя дефект ткани с хаотичным распределением векторов физического натяжения. Между тем, в современной отечественной и зарубежной литературе полностью отсутствуют данные о характере и отсроченных гестационных последствиях таких нарушений, что определяет выраженный научно-практический пробел в практическом акушерстве.

Согласно современным представлениям [109], заживление после гистеротомии при кесаревом сечении претерпевает в 3 перекрывающихся фазы: воспаление, восстановление и ремоделирование. Воспалительная фаза начинается немедленно и обычно длится от 3 до 5 дней; репаративная – следует примерно с 4-го дня и длится от 2 до 3 недель, сопровождаясь пролиферацией фибробластов, ангиогенезом и отложением внеклеточного матрикса. Ремоделирование начинается в течение 3–4 недель и может продолжаться от нескольких месяцев до года, характеризуясь реорганизацией коллагена и постепенным восстановлением прочности. Однако, восстановление матки происходит в уникальном контексте инволюции и глубоких гормональных изменений, и короткие интервалы между беременностями повышают вероятность разрыва матки и аномального прикрепления плаценты, скорее всего по причине не завершенного ремоделирования рубца. Именно длительности фазы ремоделирования, равно как и технике ушивания раны, придают ключевую роль для исходов последующей беременности.

В контексте данной проблемы влияние типа швов при МЭ на показатели фертильности и исходы беременности сохраняет дискуссионность [182] Сторонники классического подхода настаивают на применении стандартных узловых швов. Однако биофизические исследования последних лет убедительно доказывают, что узловой шов формирует точечные зоны критического давления, в которых полностью прекращается капиллярный кровоток и возникает ишемия. Как продемонстрировали S. Banerjee и соавт. (2022) на органоидных моделях, локальная гипоксия и ишемический стресс через каскад механотрансдукции выступают прямыми триггерами для "пробуждения" и трансформации резидентных стволовых клеток в околорубцовых патологических клеточных нишах, провоцируя истинный рецидив опухоли [162]. Гипоксия является ключевым триггером развития ММ посредством стимуляции пролиферации стволовых клеток миометрия, повреждения ДНК, способствующего трансформации стволовых клеток в клетки, инициирующие опухоль, и избыточного производства внеклеточного матрикса [164]. Для преодоления этого биомеханического компромисса международным

консенсусом экспертов обосновано внедрение многорядной (послойной) непрерывной реконструкции миометрия с применением рассасывающихся безузловых устройств – самофиксирующихся нитей [136, 134, 99]. Насечки на протяжении всей нити кардинально меняют биомеханику закрытия раны: они исключают необходимость формирования узлов и обеспечивают прецизионное сопоставление краев раневого ложа. Механическая нагрузка и натяжение распределяются по всей площади шва равномерно, что предотвращает прорезывание тканей при сокращении матки и сохраняет адекватную перфузию миометрия, блокируя гипоксический сигналинг в клеточных нишах [162]. Дополнительным критическим вектором в управлении биомеханикой раны является отказ от агрессивной энергии. Работы S. Afrin и соавт. (2023) наглядно демонстрируют, что избыточное применение биполярной электрокоагуляции в области ложа энуклеированного узла формирует глубокий коагуляционный некроз [86]. Это разрушает упруго-эластические свойства экстрацеллюлярного матрикса, ингибирует упорядоченный синтез коллагена I и III типов и значимо пролонгирует фазы раневого процесса [236].

Представляет интерес вопрос реэпителизации в ракурс репарации миометрия после кесарева сечения. Согласно обзору Bujold и Romero [109], при физиологической циклической реэпителизации (после менструации) этот процесс занимает 3–5 дней; послеродовая реэпителизация происходит по тому же принципу, но неплацентарные участки восстанавливаются в течение 1–2 недель, в то время как восстановление плацентарного участка может занять до 6 недель. Реэпитализация после кесарева сечения претерпевает разобщенность этих процессов. Несохранение базальных желез, захват эндометрия при формировании шва, травма от прижигания или сдавливания, инфекции способны привести к неполной реэпителизации, предрасполагать к нарушению заживления и связанным с ним осложнениям. Недавние открытия в области цитологии кишечного эпителия показали, что сохранение целостности клеточного пласта напрямую зависит от особого механического процесса – так называемого "перетягивания каната", основанного на натяжении тканей. Было доказано, что клетки, неспособные

поддерживать базальное актомиозиновое натяжение, принудительно выталкиваются соседними здоровыми элементами, что позволяет эпителию мгновенно восстанавливать барьерную функцию. Аналогичные механизм для поддержания целостности ткани предполагают при эндометриально-миометриальной репарации. Однако авторы обзора подчеркивают, что этот механизм не изучался в контексте состоятельности рубцов на матке после гистеротомии. Вот почему хирургической технике придают биологическое значение для долгосрочного “здоровья” матки [109].

Таким образом, хирургическое управление биомеханикой раневого ложа матки является облигатным патогенетическим условием формирования состоятельного рубца. Без создания однородного упруго-эластического каркаса маточной стенки на этапе миоэктомии затруднительно обеспечить безопасное течение последующей спонтанной гестации. Неполноценная биомеханика шва в условиях растущего внутриматочного давления в третьем триместре угрожает истончением миометрия, формированием дефекта ткани, разрывом матки.

Вектором современной хирургии в гинекологии являются минимально инвазивные и максимально анатомические подходы [160]. Находят применение робот-ассистированные хирургические технологии [50, 18].

В современной клинической практике учитываются механизмы формирования спаечного процесса при ММ, вследствие чего при МЭ получило рутинное применение противоспаечного барьера [73, 123, 101]. Спаечный процесс, обусловленный МЭ, может усугублять риск инфертильности.

В России накоплен многолетний научно-исследовательский и клинический опыт работы по сохранению репродуктивной функции при наличии ММ [33, 2], отработана тактика ведения беременности, определены показания к МЭ, особенности предоперационной подготовки, анестезиологического пособия, техники МЭ во время беременности [78]. Тем не менее, остаются неизученными до конца возможности неинвазивного контроля (УЗИ, допплерометрия, МРТ) регенерации области послеоперационного рубца, реабилитации эндометрия после хирургического лечения, возможности профилактики осложнений беременности и

родов после консервативной МЭ [75]. Так, например, описаны риски спонтанного разрыва матки в родах после лапароскопической МЭ [253]. Сделан вывод, что прочная лигатурная фиксация краев операционной раны на матке при МЭ является обязательным условием, обеспечивающим полноценное восстановление стенки матки и ее функции во время беременности [199]. Так же изучены некоторые особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с простой и пролиферирующей ММ. Выяснилось, что пролиферирующая форма ММ ассоциирована с большим количеством осложнений [66].

Несмотря на то, что даже при бессимптомном течении ММ может потребовать гистерэктомии, МЭ является наиболее подходящим хирургическим вариантом для женщин, которые хотят сохранить свой фертильный потенциал. Однако, до сих пор последствия МЭ для репродуктивной функции остаются спорными [59].

Консервативные (фармакологические, хирургические) методы лечения миомы матки предпочтительны, так как гистерэктомия значительно нарушает не только функцию яичников, но и качество жизни женщины. Существует риск постгистерэктомического синдрома даже при сохранении придатков матки: через 6 месяцев появление признаков гипоэстрогении, через 12 месяцев — нейро-вегетативных, урогенитальных расстройств, изменения центральной гемодинамики как начальные проявления миокардиодистрофии [172]. В контексте выбора тактики органосохраняющего лечения заслуживает внимания сравнение эффективности МЭ и эмболизации маточных артерий (ЭМА). Согласно данным системного обзора и метаанализа [140], оба метода демонстрируют сопоставимое улучшение показателей качества жизни пациенток (HRQoL) в послеоперационном периоде. Тем не менее, при анализе тяжести клинических симптомов (по опроснику UFS-QoL) было установлено, что МЭ обеспечивает более значимое снижение выраженности симптоматики по сравнению с ЭМА (P = 0,52 для гетерогенности при значимой разности средних). Таким образом, несмотря на сопоставимое субъективное восприятие качества жизни, хирургическое лечение является более

эффективным методом для достижения полного клинического регресса заболевания.

Согласно современным метаанализам Ibrahim S. et al., [166], выбор хирургического доступа при МЭ остается дискуссионным вопросом, зависящим от количества и локализации узлов. При сравнении лапароскопической и открытой МЭ выявлены следующие закономерности. Лапароскопический доступ характеризуется достоверно меньшим объемом кровопотери и менее выраженным снижением уровня гемоглобина в послеоперационном периоде. Однако ЛС ассоциирована с увеличением продолжительности оперативного вмешательства (в среднем на 12,3 мин; P = 0,20) по сравнению с лапаротомией. При открытом доступе статистически значимо чаще удается удалить большее количество миоматозных узлов, а также узлы более крупного размера (P < 0,0001), оставляя данный метод выбором при гигантских и множественных миомах. Важно то, что метаанализ данных показал преимущество лапароскопического доступа в отношении фертильности: частота наступления беременности после лапароскопической МЭ составила 29,3% против 22,4% после открытой МЭ (P = 0,01), хотя частота самопроизвольных выкидышей в обеих группах оказалась сопоставимой (~13-14%).

Миомэктомия сегодня рассматривается не просто как удаление опухоли, а как сложная реконструктивно-пластическая операция. По данным литературы, исходы лечения зависят от множества технических нюансов: локализации разрезов, качества шва и квалификации операционной бригады [19]. Учитывая, что целью вмешательства является формирование полноценного миометрия для будущей беременности, выбор между лапароскопией и лапаротомией становится ключевым этапом в профилактике несостоятельности рубца на матке. Возможные риски несостоятельности рубца на матке после МЭ объясняют негативное отношение к МЭ лапароскопическим доступом. Интрамуральный узел, деформирующий полость матки, также может явиться причиной бесплодия [66]. В современной базе научных исследований представлен широко опыт применения

стандартизированной лапароскопической МЭ у пациенток, планирующих беременность [31].

До настоящего времени существуют противоположные мнения о выполнении МЭ лапаротомным или лапароскопическим доступом. Так, одни исследователи считают, что лечение возможно только лапаротомным методом, который является более щадящим, чем лапароскопический [274]. Авторы указывают, что попытка лапароскопического удаления большого количества узлов нецелесообразна, угрожаема по быстрому рецидиву и может отрицательно сказаться на последующей реализации репродуктивной функции, чем удаленные узлы, а показаниями к проведению настоящей (руками) консервативной МЭ у женщин, планирующих беременность, являются: привычное невынашивание беременности; большие миоматозные узлы. Согласно анализу литературных научных баз, данных Medline, PubMed, Cochrane Databases за период 1980-2020 г., интрамуральная ММ снижает фертильность, но эффективность различных методов терапии не изучена окончательно.

На основании систематизированных сведений, представленных в международных базах данных, обосновано мнение о том, что лапароскопическая МЭ не ассоциирована с риском последующего разрыва матки [253]. ММ диаметром менее 9 см, не множественная, может быть подвергнута лапароскопическому хирургическому лечению. Абсолютное число исследователей настаивают, что лапароскопическую МЭ должен выполнять высококлассный, опытный хирург, владеющий техникой эндоскопического наложения швов. Акушер-гинеколог в дальнейшем должен быть подробно осведомлен обо всех особенностях хирургического лечения для выбора срока и метода родоразрешения.

Результаты масштабного метаанализа [220], охватившего данные более 188 тысяч пациенток, позволяют систематизировать основные факторы риска разрыву матки по рубцу после лапароскопического доступа. Ключевыми предикторами разрыва показаны значительные размеры удаленных миоматозных узлов и наличие в анамнезе других операций на матке (OR = 7,05), что в совокупности с уже имеющимся рубцом (OR = 2,49) существенно снижает прочность миометрия.

Повышенный индекс массы тела (ИМТ) перед наступлением беременности также усугубляет риски, что, вероятно, связано с системными метаболическими нарушениями, влияющими на регенерацию тканей. Риск разрыва коррелирует с наличием беременностей в анамнезе (OR = 2,82) и патологией плацентации. Авторы указывают на необходимость тщательной предоперационной оценки рисков, совершенствования техники наложения многорядного шва для обеспечения полноценного сопоставления краев раны и усиленного мониторинга состояния рубца в течение всей последующей беременности.

Проблема рецидива ММ после МЭ остается нерешенной. По данным Meng T. et al. (2025) с послеоперационным рецидивом значительно связаны индекс массы тела > 24, количество беременностей > 2, множественные миомы и гиперплазия эндометрия являются независимыми факторами риска послеоперационного рецидива миомы ($P < 0,05$) после лапароскопической МЭ у пациенток с миомами матки.

1.3 Координация гестационных рисков при лейомиоме матки. Синергизм хирургического рубца и резидуальных узлов как триггер акушерских осложнений

По данным литературы, сочетание миомы матки и беременности встречается у 0,5–4% женщин [70]. Резервами снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются прогнозирование и доклиническая диагностика гестационных осложнений. В настоящее время не вызывает сомнения, что выбор оптимального метода ведения беременности и родов невозможен без учета степени акушерского и перинатального риска [57].

ММ в ряде случаев может потребовать хирургического лечения, как, например, при некрозе миоматозного узла [78]. Вопросы тактики ведения беременности и родов у женщин с миомой матки сохраняют свою актуальность, учитывая расширение границ репродуктивного возраста, увеличение числа

первородящих после 30 лет и тенденцию к появлению опухоли в более молодом возрасте [3].

Особенностям течения беременности у женщин с ММ посвящено множество исследований [111]. ММ в случае наступления беременности у 81,2% женщин является причиной гестационных осложнений. Частота привычного невынашивания при ММ составляет 15—22%. Прогнозируемыми осложнениями беременности при ММ считаются угроза преждевременного прерывания беременности (77%), хроническая плацентарная недостаточность (39,6%) [223].

Обусловленные ММ повышенная сократительная активность, перерастяжение миометрия, прогрессирующий рост или вторичные изменения в миоматозных узлах, деформация полости матки, гипоплазия децидуальной ткани и хориона объясняют патогенез основных осложнений гестации. Функциональные нарушения маточно-плодово-плацентарного комплекса при ММ формируются в случае пролиферирующей, множественной ММ, больших размерах или низкой локализации узла, прикрепления плаценты в области миоматозного узла [13].

При анализе исхода 72 000 беременностей у женщин с ММ были установлены различия в отношении шансов для предлежания плаценты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов <34 недель беременности, внутриутробной гибели плода. Однако эти различия составили менее 2%, что не имеет клинической значимости. Даже при больших размерах ММ возможен благоприятный исход [175].

Таким образом, ММ представляет угрозу для реализации репродуктивной функции женщины, для здоровья плода/новорожденного из-за перенесенной внутриутробной гипоксии, недоношенности. Роды при ММ в 40—80% случаев характеризуются прогнозируемыми осложнениями: несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, кровотечения, при стимуляции родов с использованием окситоцина - аномалии родовой деятельности, дегенеративные вплоть до некроза изменения в миоматозных узлах. ММ после родоразрешения так же является фактором риска для послеродового кровотечения

(11-17%), тем более при истмико-корпоральной локализации. ММ может нарушить процессы отделения плаценты и выделения последа, послеродового сокращения матки, привести к острой массивной кровопотере [287].

В настоящее время сформировалось следующее мнение касательно МЭ во время кесарева сечения [121]. Систематический обзор Cochrane (2025) оценивает безопасность удаления миомы матки во время кесарева сечения (кесаревой МЭ), объединяя данные 23 нерандомизированных исследований, однако из-за крайне низкого качества доказательств авторы не могут сделать однозначных клинических рекомендаций. Анализ показал, что сопутствующее удаление миомы закономерно увеличивает длительность операции, но его точное влияние на риски массивного послеродового кровотечения, объем кровопотери, потребность в переливании крови или экстренной гистерэктомии остается неопределенным, при этом значимых различий в сроках госпитализации обнаружено не было. Ввиду высокой противоречивости данных и риска системных ошибок, авторы призывают к индивидуальному подходу при принятии решений и подчеркивают острую необходимость в проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований [126].

По мнению авторов, МЭ во время кесарева сечения при размерах узлов 5-12 см может быть выполнена в большинстве случаев без серьёзных осложнений [142]. Ранее считалось, что в традиционном представлении МЭ не должна выполняться во время беременности или во время кесарева сечения, так как увеличивает риск неконтролируемого кровотечения [273]. Однако в настоящее время имеется достаточный опыт по выполнению МЭ при беременности и кесаревом сечении, если это необходимо [11].

С 2017 г. в литературной базе данных продолжают публиковаться исследования, посвященные нерешенным вопросам гестационных осложнений, обусловленных ММ [251]. В Индии ММ выявляется в 12.5% у беременных при размерах менее 5 см. Значительный рост ММ при беременности объясняется гормональной зависимостью ткани ММ к женским половым гормонам, значительно увеличивающимися при беременности. При беременности, однако,

ММ может не только расти, но и уменьшаться, либо сохранять размеры неизменными.

Ещё в 1987 врачи УЗ-диагностики отмечали УЗ-признаки роста ММ при беременности. В 2020 году M-L. Kim и др. [179] отметили, что во время беременности возможно увеличение размеров ММ на 8% и более. Контраверсионные данные представлены авторами в исследовании: проведена УЗ-оценка 137 лейомиом матки у 72 женщин (в среднем, 2.3±1.8 на одну женщину). Выполнено 3.7±2.1 сканов каждого узла ММ. Срок беременности при первом УЗИ составил 14.4± 5.4 недель. Размер узла ММ был около 34.2±23 mm. Оказалось, что значительного роста ММ при беременности не было. Только 4 из 72 женщин имели осложнения гестации.

В исследовании Neiger R. et al. [201] было показано, что в течение беременности объем миоматозных узлов возрастает преимущественно в первые 10 недель гестации. В дальнейшем при беременности не выявлено значительной разницы в объеме между вторым и третьим триместром.

Сегодня изучаются исходы беременности у женщин не только при спонтанной беременности, но и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Миома, деформирующая полость матки, способна значительно ухудшить результаты ЭКО и исходы наступившей беременности [53]. В 2020 году опубликованы результаты сравнительного исследования роста ММ у женщин после ЭКО, у которых беременность наступила или нет [26]. Общее число ММ в обеих группах составляло 46 и 41 соответственно. Средний размер миомы составлял 17±10 и 20±11 мм, соответственно (p = 0,18). Статистически значимое увеличение выявлено исключительно у беременных женщин. Медианная (интерквартильная область) модификация размера ММ была + 34% (+6% / + 65%) и + 2% (-6% / + 12%) соответственно (p< 0,001). Медианная (интерквартильная область) модификация объема ММ составляла + 140% (+23% / + 357%) и 0% (218% / + 37%) соответственно (p< 0,001). У беременных женщин не было установлено существенной корреляции между величиной роста ММ и реактивностью яичников к гиперстимуляции.

Опубликованы результаты обследования 2635 женщин, где установлено на 27% увеличение риска кесарева сечения при ММ (RR 1.27, CI [1.17, 1.37]), чем без ММ. Связь была слабее после корректировки индекса массы тела женщины и её возраста (скорректированный RR (ARR) 1.11, CI [1.02, 1.20]). Скорректированный риск был увеличен для женщин с одной миомой ≥3 см в размере (ARR 1.22, CI [1.14, 1.32]) и женщин с наибольшим общим объемом миомы (ARR 1.59, CI [1.44, 1.76]). Значит, риск кесарева сечения был связан не только с самой ММ, но и с объёмом опухоли [204].

Таким образом, рост ММ при беременности не всегда прогнозируем и контролируем, что сохраняет необходимость изучения гестационных изменений ММ до настоящего времени. В литературе описаны такие ассоциированные с ММ осложнения беременности, как угроза невынашивания, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, синдром компрессии плода при больших размерах ММ, неправильное положение плода, аномалии родовой деятельности, разрыв матки, послеродовое кровотечение, субинволюция матки, пиометра, сепсис, вторичное послеродовое кровотечение [251]. Однако, до настоящего времени протокола по своевременной диагностике, лечению, а главное, по прегравидарной профилактике в литературе нет.

1.4 Патогенетические принципы восстановления репродуктивной функции и таргетной прегравидарной подготовки после миомэктомии

Несмотря на обширный массив данных, посвященных влиянию МЭ на фертильность и акушерские исходы, значительный перечень вопросов остается в плоскости активного научного и клинического поиска [89, 247]. В частности, фундаментальной и до настоящего времени нерешенной проблемой является **мониторинг и объективизация процессов регенерации миометрия** в посттравматическом периоде [252].

В современной литературе наблюдается дефицит системных сведений о специфике репаративных процессов в зоне послеоперационного рубца в зависимости от совокупного влияния таких факторов, как возраст и паритет пациентки, локализация и морфометрические параметры удаленного узла, а также варианта примененной хирургической методики [270].

Критическим аспектом репродуктивного риска после МЭ остается о**ценка состоятельности рубца**, особенно его локализации вне зон прямой визуализации доступными методами неинвазивной диагностики [75]. Данное обстоятельство диктует необходимость разработки новых прогностических моделей и интегральных индексов, позволяющих объективизировать готовность миометрия к гестационной нагрузке даже в условиях ограниченной визуализации

В современной оперативной гинекологии актуальным вектором исследований остается разработка прецизионных клинико-морфологических критериев оценки **состоятельности рубца на матке в прегравидарном периоде**. Особое внимание уделяется сравнительному анализу регенераторных процессов после миомэктомии, выполненной лапаротомным или лапароскопическим доступами с учетом примененной техники ушивания ложа узла [75, 284, 182, 230].

Параллельно с совершенствованием хирургических методик развиваются вариативные подходы к **реабилитации репродуктивной функции** у пациенток с миомой матки, ассоциированной с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Значительный вклад в решение данного вопроса внесли отечественные исследователи, детально изучившие этапы восстановления фертильности после абдоминальной МЭ вне гравидарного периода [63].

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в стандартизации оперативной техники, сохраняется потребность в интеграции хирургических и фармакологических методов в рамках **единого прегравидарного континуума** (от лат. *continuus* – сплошной, непрерывный), обеспечивающего не только механическую целостность миометрия, но и его полноценную функциональную активность к моменту гестации.

Фундаментальным условием восстановления репродуктивного потенциала пациенток с ММ признана полноценная морфофункциональная реабилитация миометрия и эндометрия, включающая нормализацию гемодинамических показателей и восстановление экспрессионной активности рецепторного аппарата [239]. В данном контексте формирование оптимальной среды для адекватной инвазии трофобласта у женщин с ММ представляет собой сложную клиническую задачу.

Несмотря на значительный объем исследований, отсутствие окончательной верификации этиопатогенеза заболевания оставляет многие аспекты диагностики и тактики ведения предметом широкой научной дискуссии [81, 27]. Основной вектор существующих разногласий в вопросах консервативного лечения ММ смещен в сторону выбора лекарственного препарата, способного не только обеспечить антирецидивный эффект, но и сохранить фертильность.

Современная антирецидивная фармакотерапия широко внедрена в клиническую практику, однако в литературе сохраняется дефицит достоверных сведений об особенностях течения гестационных осложнений в различных триместрах беременности в зависимости от наличия или отсутствия прегравидарной подготовки. Отсутствие профильных практических руководств по данной тематике [10] подтверждает актуальность разработки персонализированных стратегий ведения пациенток в прегравидарном континууме.

Проведению преконцепционной подготовки отводится, безусловно, ключевое значение [54]. В большинстве зарубежных руководств обращается внимание на образ жизни, питание, двигательную активность, вредные привычки, факторы внешней среды (поллютанты), психологический стресс, иммунизацию, генетическое консультирование, репродуктивный анамнез, хронические и инфекционные заболевания. Конкретных рекомендаций по преконцепционной подготовке у женщин после хирургического лечения ММ нет.

Современные представления о патогенезе ММ расширяются за счет понимания системных изменений функционального состояния миометрия.

Согласно анализу Salmeri N. et al., наличие узлов приводит к стойкой дезорганизации маточных функций, проявляющейся в трех ключевых аспектах: гемодинамических нарушениях, изменение биомеханических свойств (эластометрия) и нарушение сократительной активности [228]. Так, у пациенток с ММ наблюдается значительное усиление перфузии органа. Метаанализ допплерометрических показателей выявил достоверное снижение индекса пульсации и индекса резистентности в маточных артериях на фоне увеличения усредненной по времени максимальной скорости кровотока (+18,46 см/с). Данные изменения наиболее выражены у пациенток репродуктивного возраста с клинически значимыми симптомами. Миометрий при наличии лейомиомы характеризуется повышенной жесткостью не только в зоне узлов, но и в окружающих тканях. Отмечено значительное увеличение модуля упругости (+35,58 кПа) и скорости сдвиговой волны (+1,14 м/с), что свидетельствует о глубокой структурно-функциональной перестройке внеклеточного матрикса. Наличие миоматозных узлов коррелирует с патологическими паттернами миометральной перистальтики. Выявлено снижение волновой активности и нарушение координации сокращений, что может выступать одним из патогенетических механизмов бесплодия и аномальных маточных кровотечений. Таким образом, миома матки должна рассматриваться не только как локальный морфологический дефект, но и как состояние, индуцирующее глобальную дисфункцию органа. Сочетание гиперперфузии, патологической жесткости миометрия и нарушения перистальтики формирует неблагоприятный фон для имплантации и вынашивания беременности, что диктует необходимость учета этих функциональных детерминант при выборе тактики лечения. Аналогичных сведений у пациенток, перенёсших МЭ, к сожалению, нет.

1.5 Психоэмоциональный профиль пациенток с миомой матки: гестационный стресс и токофобия

Вызывают тревогу изученные психосоциальные и пролонгированные аспекты, связанные не только с родоразрешением [210, 212, 238, 248], но и с ММ [92, 202, 282, 279]. Систематический анализ 57 исследований [83] выявил, что миома матки является серьезным психосоциальным стрессором для пременопаузальных женщин, сравнимым по степени влияния на качество жизни с такими заболеваниями, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и рак молочной железы. Заболевание связано со значительным снижением физического и ментального здоровья, социальным дисфункционированием и сексуальной неудовлетворенностью, при этом лечение приводит к улучшению этих показателей. Обзор подчеркивает важность комплексного подхода к пациенткам с миомой матки, учитывающего выраженное психосоциальное неблагополучие. Аналогичных сведений о женщинах репродуктивного возраста, тем более планирующих беременность, нет.

Многофакторный анализ субъективного опыта заболеванием ММ выявил наряду с классическими физическими симптомами (абдоминальная боль, геморрагический синдром) постоянное чувство тревоги, страха и беспокойства. Важным результатом исследования явилось выявление у пациенток дисморфофобических переживаний (нарушение восприятия собственного тела), связанных с наличием опухоли и её влиянием на внешность и репродуктивную самоидентификацию. Отмечен когнитивный дефицит и комплаенс: критически низкий уровень осведомленности о заболевании, что напрямую коррелировало с дезадаптивным «поисковым» поведением (health-seeking behaviour) и несвоевременным обращением за медицинской помощью. Установлено, что субъективное благополучие женщины (результаты оценки опросника «Качество жизни, связанное со здоровьем» – Health-Related Quality of Life (HRQoL)) определяется не только тяжестью клинических проявлений, но и восприятием доступности медицинской помощи, а также существующими в обществе мифами и

убеждениями относительно ММ. Авторы подчеркивают необходимость внедрения программ санитарного просвещения и активного вовлечения пациенток в процесс принятия клинических решений для улучшения их психоэмоционального состояния [245].

Анализ показателей здоровья женщины с ММ, заинтересованных в сохранении репродуктивного потенциала [178], показал наличие хронической усталости у 91,9% участниц, сексуальной дисфункции – у 85,5%. Выявлена корреляционная связь между уровнем усталости, сексуальной функцией, тревогой и чувством одиночества. Тяжесть симптомов самой ММ прямо коррелировала только с выраженностью усталости и снижением сексуальной функции. Более высокий уровень тревоги и худшие показатели сексуального здоровья демонстрировали женщины, не имеющие конкретных планов на беременность в ближайшее время, по сравнению с пациентками, планирующими зачатие. Наибольшая тяжесть симптомов ММ отмечалась у женщин, находящихся на этапе активного медикаментозного лечения. Пациентки с длительным анамнезом заболевания или не получающие терапию в данный момент были в большей степени подвержены чувству одиночества и тревоги.

Сравнительное исследование [159] проведенное на базе университетской клиники (Гуанчжоу, Китай) показал, пациентки с миомой матки ММ имеют более низкие интегральные показатели качества жизни по сравнению с группой контроля. Наличие ММ во время беременности ассоциировано с существенными ограничениями в повседневной жизнедеятельности, риск возникновения проблем с самообслуживанием выше в 3,69 раза, трудностей при выполнении привычных активностей — в 2,11 раза. В общедоступных литературных источниках сведений, отражающих психологический исход после МЭ, техники операции, течения беременности, метода родоразрешения нет.

Отрадно, что современный фокус исследований в гинекологии смещается от сугубо морфологических критериев (размер узла) к пациент-ориентированным исходам (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs). Согласно систематическому обзору [282], адекватная оценка эффективности лечения ММ невозможна без учета

субъективного восприятия здоровья пациенткой. Анализ 75 доказательных исследований показал, что современный мониторинг состояния женщин с ММ должен включать не только интенсивность менструальной кровопотери и боли, но и психологическое благополучие, состояние тазового дна, сексуальную функцию и восприятие образа тела.

Приверженность пациенток к лечению и мониторингу при миоме матки обусловлена их информированностью о рисках акушерских осложнений. Сознательный поиск высокотехнологичной помощи является ключевым фактором снижения материнской заболеваемости [58]. Несмотря на широкую распространенность органосохраняющих вмешательств, в современной литературе наблюдается дефицит лонгитюдных исследований, посвященных психологическому состоянию пациенток после лапароскопической МЭ. В частности, недостаточно изучен генез гестационного стресса у данной категории женщин, чей путь к материнству сопряжен с витальными страхами за целостность рубца на матке и последующей невозможностью реализации установок на спонтанные роды.

Резюме. Анализ накопленного мирового опыта показывает, что, несмотря на обилие фундаментальных исследований, ключевые аспекты ведения потенциально фертильных пациенток с ММ остаются несистематизированными. Прежде всего, в современной науке отсутствует единая патогенетическая система восстановления и сохранения репродуктивного потенциала при ММ. Существующие подходы ограничены лишь изолированным решением либо хирургических, либо медикаментозных задач. На фоне трансформации демографической модели и феномена отложенного материнства сохраняется выраженная неопределенность в отношении показаний и ограничений к МЭ при планировании беременности. Наряду с этим, позиции ведущих экспертов по вопросам выбора оптимального оперативного доступа выделяют приоритет эндоскопической хирургии. Существенным недостатком текущей практики является отсутствие четких критериев стратификации пациенток на группы риска после перенесенных органосберегающих вмешательств. Кроме того, дискуссионными представляются

результаты традиционного эндохирургического лечения в отношении оценки состояния эндометрия и качества формирования рубцов. В литературе отсутствует комплексная оценка влияния антирецидивной фармакотерапии на интраоперационные, гистологические, сонографические параметры матки локально и в ракурсе системных изменений (гормонозависимых органов). В послеоперационном периоде сегодня отсутствует единый подход к реабилитации репродуктивной функции. При этом в доступной литературе практически не представлены консолидированные сравнительные данные о темпах восстановления фертильности, особенностях течения гестации (с учетом динамики размеров резидуальных узлов) и структуре родоразрешения у пациенток после лапароскопической МЭ. Дополнительно существует выраженный научно-практический пробел в понимании комплексного влияния различных факторов на исходы беременности. Текущие протоколы зачастую фокусируются на изолированных соматических рисках. При этом в литературе не обоснованы принципы математического разделения изолированного вклада морфофункциональных характеристик опухоли, интраоперационных параметров и характера прегравидарной подготовки в развитие гестационных осложнений. Наконец, клиническая значимость проблемы заключается в совпадении пика репродуктивных планов с периодом наибольшей распространенности пролиферативных заболеваний матки. Это диктует необходимость перехода от стандартных протоколов к интегрированной многоэтапной структуре. Внедрение научно обоснованной системы комплексной персонализированной прегравидарной подготовки критически необходимо не только для улучшения репродуктивных исходов, но и для оценки ее клинико-экономической эффективности, а также снижения частоты таких угрожающих жизни состояний, как разрыв матки, аномалии инвазии плаценты и массивная кровопотеря.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методологические принципы, этапность и дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии факультета ДПО (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Густоварова Т.А.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ректор — чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Козлов Р.С.).

Выполнено открытое, контролируемое, последовательное ретроспективно-проспективное многоцентровое исследование, дополненное математико-статистическим моделированием, клинической апробацией и внешней валидацией разработанных алгоритмов в хронологический период 2012–2024 гг. В соответствии с поставленными задачами исследование было разделено на пять последовательных преемственных этапов: ретроспективное многоцентровое клинико-аналитическое исследование (формирование исторической когорты); проспективное когортное сравнительное исследование (разработка алгоритмов на основе групп с высокой и низкой приверженностью); аналитико-моделирующий этап (многофакторный статистический анализ, логит-моделирование и построение прогностических алгоритмов); клиническая апробация разработанной системы контроля фертильности в условиях реальной медицинской практики; внешняя валидация (проверка воспроизводимости разработанного комплексного метода на независимой хронологической выборке пациенток). Клиническими базами исследования явились перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (в период набора материала – главный врач, д.м.н., проф. Г.А. Пенжоян; в настоящее время – главный врач, д.м.н., проф. С.А. Габриэль) и перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (главный врач, д.м.н., проф. Е.И. Клещенко).

Проверка воспроизводимости разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки проведена на клинических базах государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Наро-Фоминский перинатальный центр» (главный врач, к.м.н. Л.В. Кещьян) и областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1» министерства здравоохранения Смоленской области (главный врач М.В. Минченкова).

Для достижения поставленной в научной работе цели и поэтапного выполнения задач использовали многофакторный комплексный подход, основанный на анализе анамнестических, клинико-диагностических, бактериологических, ультразвуковых, биохимических, молекулярно-биологических, гистологических, статистических методах исследования (Рисунок 2.1).

Дизайн исследования предполагал параллельное выполнение 1-го и 2-го этапов в период с 2014 по 2018 гг. Временное пересечение этапов было методологически обосновано тем, что накопленные промежуточные данные ретроспективного анализа позволили сформировать критерии включения и начать проспективный набор пациенток без временного разрыва.

Первый этап исследования (ретроспективный) основывали на клинико-эпидемиологическом методе, анализировали основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения в 22 районах Краснодарского края (данные государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ МИАЦ) (2012-2016 гг.); Краевого центра охраны семьи и репродукции министерства здравоохранения Краснодарского края) (2017-2020 гг.).

Второй этап исследования **(проспективный)** выполняли в соответствии с Приказом МЗ и социального развития РФ от 22.11.2004 №233 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным лейомиомой матки», Приказом Минздрава РФ от 27.05.1997 N 170 (ред. от 12.01.1998) "О переходе органов и учреждений здравоохранения РФ на международную статистическую

классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра" (вместе с "Планом основных мероприятий по переходу органов и учреждений здравоохранения РФ на МКБ-X на 1997 – 1998 годы", "Программой обучающего центра по внедрению международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра"). Анализировали данные утвержденных форм первичной медицинской документации: медицинской карты амбулаторного больного ф.№ 025/у, индивидуальной карты беременной и родильницы ф.№ 111/у, истории родов ф.№ 096/у, медицинской карты стационарного больного ф.№ 003/у.

1 этап. **Ретропроспективное многоцентровое клинико-аналитическое исследование**. Ретроспективный и ситуационный анализ региональной модели сохранения репродуктивного потенциала после хирургического лечения миомы матки ММ) на базе 22 районов Краснодарского края (n=113 952) (2012–2018 гг.).

2 этап. Проспективное клиническое исследование - сравнительная оценка репродуктивного риска после органосохраняющего хирургического лечения ММ (от миомэктомии до зачатия), исхода беременности в зависимости от персонализации прегравидарной подготовки. Многофакторный статистический анализ (пошаговый дискриминантный анализ, бинарная логистическая регрессия (logit-моделирование), нейросетевое моделирование) прегестационных и гестационных параметров. Дифференцировка детерминант, оказывающих критическое влияние на исходы беременности после лапароскопической миомэктомии в зависимости от персонализации прегравидарной подготовки (n=300) (2014-2018).

3 этап. Математическая, статистическая обработка результатов исследования и разработка прогностических алгоритмов. Идентификация предикторов осложнений гестации. Разработка математических моделей прогнозирования рисков. Формирование персонализированной системы сохранения репродуктивного потенциала женщин после лапароскопического хирургическом лечении ММ. Экономическое обоснование предлагаемых подходов (2019 г.)

4 этап. Клиническая апробация разработанной системы контроля фертильности, антирецидивной и прегравидарной подготовки после лапароскопического органосберегающего лечения ММ **(n=568)**. **Внедрение системы в практику** здравоохранения региона (n=25758, 2019–2020 гг.). Оценка применимости алгоритмов прегравидарной подготовки и антирецидивного лечения в условиях реальной клинической практики. Мониторинг соблюдения протоколов ведения пациенток после органосберегающих операций (2019-2020 г.).

5 этап. Проверка воспроизведимости (n=107) разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки. Оценка влияния поэтапной прегравидарной подготовки на улучшение репродуктивных исходов после лечения ММ и подтверждение стабильности результатов метода на независимых выборках (2021-2024 гг.)

Рисунок 2.1 — Этапы исследования

2.2 Обоснование объема выборки, процедура рандомизации и общая характеристика контингента

Для реализации поставленных задач и проведения комплексного сравнительного анализа в проспективно-ретроспективное исследование были включены 300 пациенток репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе перенесенное органосохраняющее хирургическое вмешательство – консервативную МЭ, с последующим спонтанным наступлением беременности.

Формирование исследуемой когорты и распределение пациенток по клиническим группам осуществлялись методом простой фиксированной рандомизации. Включение женщин в исследование из генеральной совокупности выполнялось с использованием компьютерного генератора псевдослучайных чисел. Для каждой группы был сформирован случайный упорядоченный числовой ряд в диапазоне от 1 до 150. Примененный алгоритм стохастического упорядочения обеспечивал равную вероятность выбора каждого последующего числа, что полностью исключало систематическую ошибку отбора и гарантировало объективность распределения элементов исходной когорты.

Априорный расчет и обоснование необходимого объема независимых выборок проводили с помощью программного модуля «Анализ мощности и размер выборки» (*Power Analysis and Sample Size*) пакета Statistica 12.0. В качестве базового математического инструмента использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок (*Two Means, t-Test, Ind. Samples*) при проверке нулевой гипотезы об отсутствии межгрупповых различий средних значений.

Первичным клиническим критерием, определившим необходимый объем исследуемых групп, выступил максимальный размер миоматозного узла, удаленного при МЭ, как ведущий морфофункциональный фактор, определяющий площадь раневого ложа и последующую состоятельность рубца на матке. При фактических показателях локализации и размеров опухолей стандартизированный

размер эффекта составил Es = -0.521 (при межгрупповой разнице средних значений в 15 мм (Mu_1 = 45 мм и Mu_2 = 60 мм), и объединенном стандартном отклонении Sigma = 28.8 мм. Принятый в дизайне исследования объем групп по 150 пациенток в каждой (N_1=150, N_2=150) при заданном уровне значимости (alpha = 0.05) обеспечил истинную статистическую мощность исследования на уровне Power = 99.4% (рисунок 2.2 и таблица 2.1).

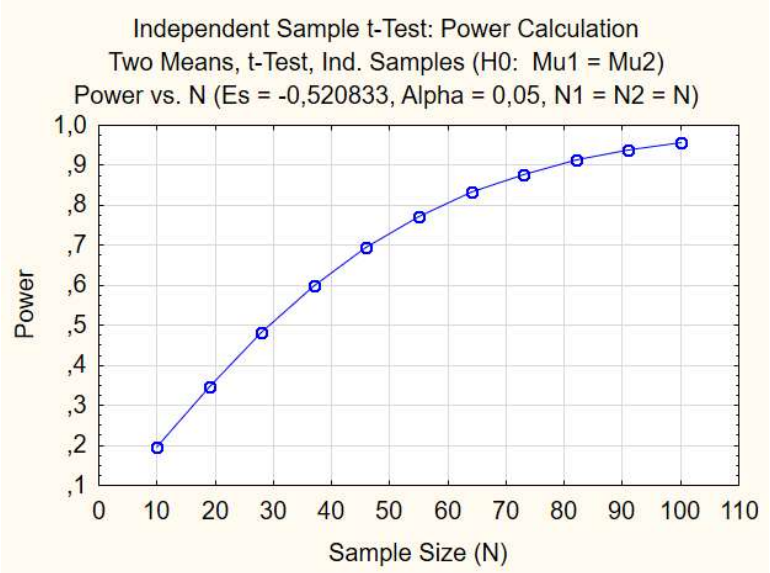


Рисунок 2.2 — График зависимости статистической мощности критерия Стьюдента (Power) от объема независимых выборок (Sample Size, N) при фиксированной ошибке (alpha = 0,05) и размере эффекта (Es = -0,5) (программа Statistica 12.0)

Таблица 2.1 — Математические параметры и операционные характеристики расчета статистической мощности выборок (Statistica v12.0)

Математический параметр моделирования (Power Calculation)	Значение параметра
Базовый статистический инструмент анализа	Два средних значения, t-критерий Стьюдента (Two Means, t-Test)
Проверяемая нулевая гипотеза (H0)	Равенство популяционных средних (Mu1 = Mu2)
Среднее значение в популяции для первой группы (Mu1)	45
Среднее значение в популяции для второй группы (Mu2)	60
Стандартное отклонение в популяции (SD, Sigma)	28,8

Продолжение таблицы 2.1.

Стандартизированный размер эффекта по Коэну (Es)	-0,5208
Объем исследуемой выборки первой группы (N1, ПП+)	150
Объем исследуемой выборки второй группы (N2, ПП-)	150
Допустимый уровень ошибки первого рода (Alpha)	0,05
Рассчитанное критическое значение t-критерия Стьюдента	1,968
Фактическая статистическая мощность исследования (Power)	0,9944

При заданном объеме анализируемых когорт критическое значение t-критерия Стьюдента составило 1,968. Полученное значение критически превышает общепринятый в медицине порог в 80%, что полностью исключает вероятность ошибки II рода (риск ложноотрицательного заключения), гарантирует высокую репрезентативность клинического материала.

2.3 Критерии формирования клинических групп на проспективном этапе

Селекция исследуемой когорты и формирование клинических групп от второго до пятого этапа (Группы I (ПП+), II (ПП -), III (КА), IV (Тест)) осуществлялись в соответствии со следующими разработанными критериями (рисунок 2.3).

Критерии включения пациенток (общие): репродуктивный период женщины (от 18 до 45 лет включительно); перенесенная консервативная миомэктомия, выполненная исключительно лапароскопическим доступом; спонтанное наступление настоящей беременности (без применения вспомогательных репродуктивных технологий); живорождение в доношенном сроке; добровольное участие, наличие подписанного информированного добровольного согласия пациентки на проведение комплексного обследования и лечения.

1. Ретроспективная когорта (I этап, 2012–2018 гг.):
   - Сплошной многоцентровый ретроспективный клинико-аналитический анализ (n = 113 952) для выявления базовых региональных трендов ведения ММ.
2. Основная проспективная когорта (II этап, 2014–2018 гг., n = 300):
   - Первичная оценка эффективности разработанной персонализированной ПП:
     - **Группа I** (**ПП+**, n = 150): пациентки с высокой приверженностью к ПП. Весь репродуктивный путь (МЭ как стартовый компонент, ИГХ, медикаментозная супрессия, преконцепционное ведение) строго координировался исследователем.
     - **Группа II** (**ПП-**, n = 150): пациентки с низкой приверженностью к ПП. Отобраны при обращении по Д-наблюдению по беременности в ЖК или акушерский стационар ГБУЗ «ККБ №2» и ГБУЗ «ДККБ». МЭ выполнена эмпирически в различных учреждениях края вне единого алгоритма, ПП носила фрагментарный характер или не выполнялась.
3. **Группа III** (**КА** — Клиническая апробация) (IV этап, 2019–2020 гг., n = 568):
   - Сформирована с целью масштабного внедрения системы контроля фертильности в условиях реальной медицинской практики Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2», ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара»). Включала новых последовательно включенных пациенток, ведение которых координировалось исследователем для обеспечения точности реализации алгоритма.
4. **Группа IV** (**Тест** — Валидационная когорта) (V этап, 2021–2024 гг., n = 107):
   - Проверки воспроизводимости разработанной персонализированной ПП. Сформирована на независимой клинической базе (ГБУЗ МО «Наро-Фоминский перинатальный центр»). С целью оценки устойчивости метода к факторам реальной клинической практики, в группу включались пациентки, у которых разработанный протокол этапной прегравидарной подготовки на этапе планирования беременности был выполнен как в полном, так и в частичном объеме (ПП+).

Рисунок 2.3 — Формирование клинических групп

Критерии исключения пациенток из исследования (общие): интраоперационные осложнения лапароскопической МЭ (вскрытие полости матки и повреждение базального слоя эндометрия); наличие остаточных (резидуальных) интерстициально-центрипетальных миоматозных узлов диаметром более 30 мм по данным послеоперационного ультразвукового мониторинга (типы 0, 1, 2 по FIGO); субмукозная локализация или большие размеры миоматозных узлов,

потребовавшие изменения стандартного протокола вмешательства; наступление беременности с применением любых методов ВРТ или многоплодная беременность; репродуктивные потери или преждевременные роды; отказ женщины от участия в диссертационном исследовании на любом из его этапов; вынужденный досрочный выход пациентки из протокола ПП по немедицинским (социальным) причинам или прерывание наблюдения до момента родоразрешения (потеря связи).

В соответствии с дизайном второго этапа исследования, направленным на оценку эффективности разработанного комплексного подхода, исходная исследуемая когорта (n = 300) была разделена на две репрезентативные группы по 150 пациенток в каждой.

В Группу I (персонализированная прегравидарная подготовка выполнена (ПП+), (n = 150)) были включены пациентки с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после хирургического лечения ММ: у них консервативная МЭ выполнялась как базовый (стартовый) компонент преемственных этапов разработанного нами комплексного алгоритма персонализированной прегравидарной подготовки. Весь репродуктивный путь женщин данной группы, начиная с момента хирургического вмешательства, последующего периода медикаментозной супрессии и заканчивая этапом преконцепционного ведения, строго контролировался и координировался нами в рамках настоящего исследования.

В Группу II (традиционное ведение; персонализированная прегравидарная подготовка не выполнена) (ПП-), (n = 150)) были включены пациентки с низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после хирургического лечения ММ. Они были отобраны при обращении для диспансерного наблюдения по поводу наступившей беременности в женскую консультацию или находились на лечении в подразделениях Перинатального центра ГБУЗ «ККБ № 2» и ГБУЗ «ДККБ». Консервативная МЭ данным женщинам была произведена в различных лечебных учреждениях Краснодарского края вне рамок настоящего исследования. Пациентки самостоятельного не обращались (не проявляли инициативу) за выполнением ПП.

В послеоперационном периоде антирецидивная терапия им назначалась эмпирически (иммуногистохимическое исследование удаленных узлов не выполнялось), а прегравидарная подготовка либо носила фрагментарный характер, либо не проводилась вовсе.

Сравниваемые группы изначально были сопоставимы исключительно по базовым факторам: перенесенному ранее органосберегающему лечению ММ (лапароскопической МЭ), факту наступления спонтанной одноплодной беременности в естественном менструальном цикле, а также по строгому ограничению размеров резидуальных узлов на момент зачатия и полному отсутствию сопутствующей субмукозной локализации миоматозных очагов (типы 0, 1, 2 по FIGO).

С целью исключения систематической ошибки межучрежденческого и межэкспертного различия и обеспечения максимальной точности реализации разработанных алгоритмов, ведение пациенток на четвертом (**Группа III (КА**) - клиническая апробации, (n=568)) и пятом (**Группа IV (Тест)** – тестовая группа для проверки воспроизводимости разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки, (n=107)) этапах осуществлялось непосредственно исследователем. Оценка воспроизводимости была выполнена нами в реальной клинической практике ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара» МЗ КК и ГБУЗ МО «Наро-Фоминский перинатальный центр».

В группы клинической апробации и валидации (III (КА) и IV (Тест)) включались исключительно новые, последовательно поступающие пациентки в строго определенные хронологические периоды (2019–2020 гг. и 2021–2024 гг. соответственно). Полная стандартизация хирургических подходов (лапароскопическая МЭ), критериев отбора (отсутствие субмукозных узлов, размер остаточных очагов до 30 мм и т.п.) и характера зачатия (спонтанное, одноплодная беременность и т.п.) обеспечила высокую сопоставимость всех проспективных когорт исследования с базовой Группой I (ПП+), сформированной на втором этапе работы.

При проверке воспроизводимости комплекса — устойчивости метода во времени на обособленном («новом») потоке пациенток в более поздний временной период – были включены пациентки, которым на этапе планирования беременности был выполнен в полном объеме или частично протокол разработанной этапной персонализированной прегравидарной подготовки (ПП+).

2.4 Структура и клинико-патогенетическое обоснование этапов персонализированной прегравидарной подготовки после миомэктомии

В Группе I после МЭ была выполнена персонализированная ПП, структура которой и обоснование представлена на рисунке 2.4.

Разработка комплексного алгоритма персонализированной ПП (хирургической тактики, интраоперационной диагностики и последующей фармакологической реабилитации (рисунок 2.4) явилась не эмпирической, базировалась на оригинальной концепции, сформированной в результате интеграции данных мировой литературы, представленных в первой главе работы.

Каждый блок алгоритма был направлен на конкретное патогенетическое звено. Хирургическо-реконструктивный был разработан нами как способ управления биомеханикой раневого ложа, включал прецизионную МЭ и послойную безузловую пластику, что необходимо для сохранения перфузии миометрия, минимизации ишемии раневого ложа, обеспечения условий для репарации рубца. Интраоперационный диагностический блок предусматривал параллельное исследование интрамурального биотопа и ИГХ и гистологического профиля ММ (p53, Ki-67, Bcl-2). Данный этап заложен в дизайн исследования для таргетного выбора антирецидивной терапии. Фармакологический и реабилитационный блоки направлены на подавление пролиферативной активности резидуальных узлов и клеточных ниш. Применение таргетной антибиотикотерапии направлено на предотвращение инфекционно-обусловленной несостоятельности рубца на матке после МЭ.



Рисунок 2.4 — Преемственные этапы персонализированной прегравидарной подготовки и их обоснование

Длительная гормональная терапия (применение КОК) направлена на дополнительную супрессию митотической активности ММ и блокаду гормональной стимуляции клеточных ниш, обеспечение временного интервала для полноценной репарации миометрия (созревание прочного коллагена I типа в рубце) с защитой от ятрогенного аденомиоза. Преконцепционный этап завершает алгоритм, обеспечивая оптимизацию маточной гемодинамики, физиологическую децидуализацию эндометрия и нутритивную поддержку для профилактики аберрантного метилирования генов.

Таким образом, разработанный дизайн алгоритма связывал имеющиеся фундаментальные данные с клинической практикой, обеспечивал преемственность от хирургического вмешательства до планирования беременности, подчиняя каждый этап единой задаче – максимальному сохранению репродуктивного потенциала женщин и созданию условий для формирования полноценного послеоперационного рубца.

2.4.1 Хирургический этап: особенности лапароскопического органосберегающего лечения и послойной реконструкции миометрия

Хирургический компонент ПП был реализован в объеме лапароскопической МЭ. Основной целью этапа являлось не только радикальное удаление миоматозных узлов, но и создание оптимальных условий для последующей репарации миометрия. Соблюдали технику энуклеации, удаление узлов выполняли с минимизацией электрохирургического воздействия на здоровый миометрий для предотвращения глубокого термического повреждения и формирования ишемических зон.

Восстановление целостности матки – реконструкцию миометрия – осуществляли путем наложения узловых двухрядных швов (при необходимости — погружных) с использованием в том числе самофиксирующихся нитей (V-Loc и

аналоги), что обеспечивало равномерное сопоставление краев раны и стабильный гемостаз без эффекта «прорезания» тканей.

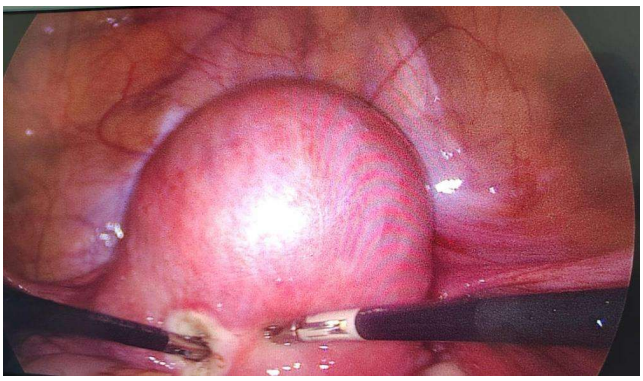
Хирургическое лечение в объёме консервативной МЭ производилось эндоскопическим доступом в плановом порядке.

Несмотря на проведенную МЭ, у женщин Группы II отсутствовала медицинская документация, согласно которой представилось бы возможным составить полное представление о количестве удаленных миоматозных узлов, их размерах, локализации, способах восстановления дефекта миометрия после удаления узлов, наложении швов и т.д.

Эндовидеоэндохирургическое лечение в объёме консервативной МЭ производилось в плановом порядке лапароскопическим доступом в специально оборудованных операционных. Применяли серийный набор инструментов для лечебной лапароскопии Karl Storz (Германия).

Миомэктомия лапароскопическим доступом выполнялась по традиционной методике.

После энуклеации миоматозного узла восстанавливался дефект миометрия, целостность матки. При необходимости использовался однонаправленный самофиксирующий шовный материал (рисунок 2.5). Матка ушивалась послойно, использовалась техника, аналогичная МЭ лапаротомным доступом.


а)

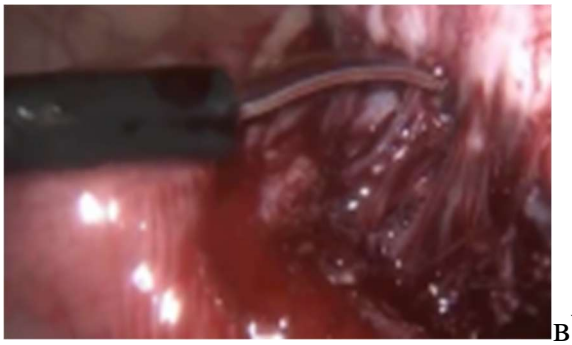
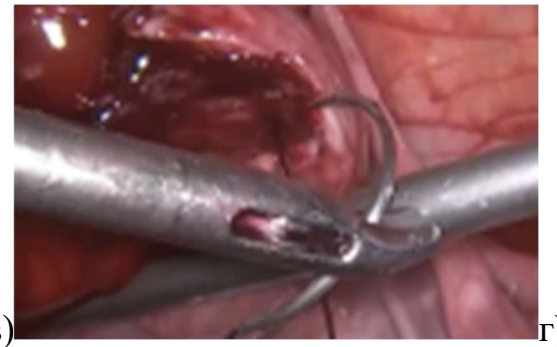
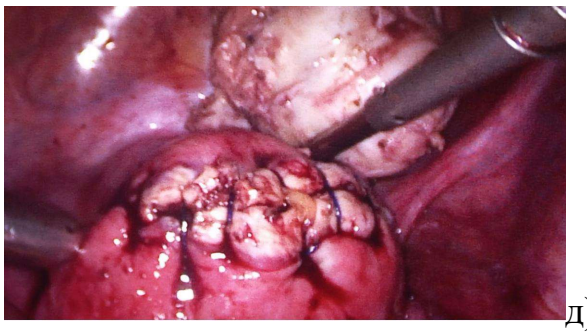
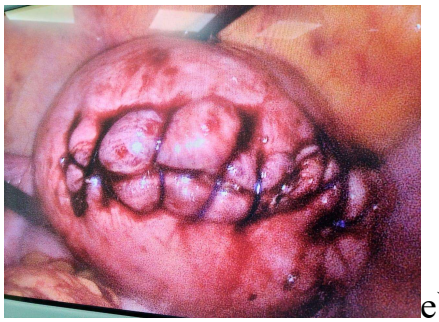
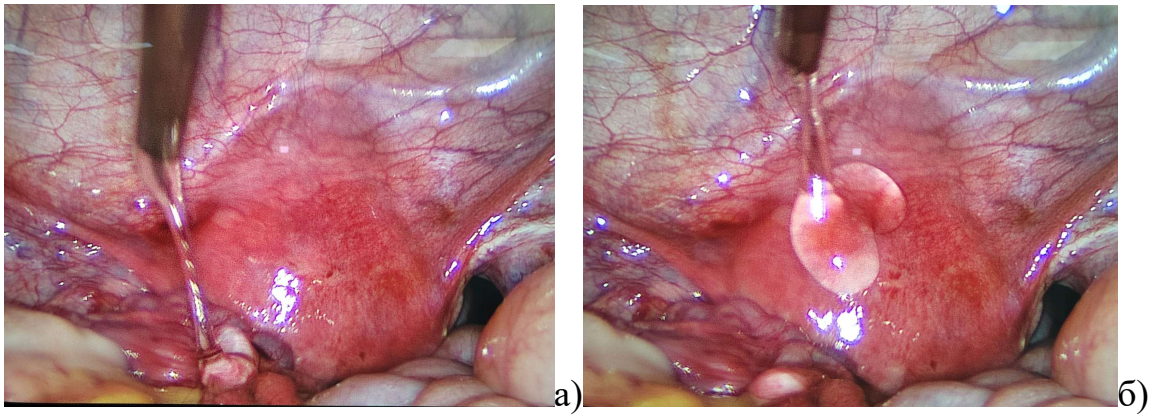
б)

в)

г)

д)

е)

Рисунок 2.5 — Техника последовательной лапароскопической миомэктомии и прочного сопоставления краев раны матки: а, б) рассечение стенки матки над миомой электрохирургическим крючком до обнажения капсулы узла; в) вылущивание с помощью инструментов и электрокоагуляции узла от окружающих тканей (миометрия); г) реконструкция матки: ушивание ложа; д, е) послойное ушивание миометрия саморассасывающимися нитями

2.4.2 Локальное применение противоспаечных барьерных препаратов в профилактике перитонеального спайкообразования

Профилактику спаечного процесса с целью сохранения репродуктивного потенциала и обеспечения мобильности маточных труб осуществляли путем интраоперационного применения противоспаечных барьеров (гелевых или мембранных форм) в проекции послеоперационных швов.

Учитывая необходимость максимальной регенерации миометрия в перспективе планируемой беременности, после восстановления миометрия применялся противоспаечный барьер (пленки «Seprafilm”, “Interseed”, “Sepracoat”, гели) (Рисунок 2.6).



а) б)

Рисунок 2.6 — Применение противоспаечного барьера: а) введение барьера через рабочий троакар; б) аппликация барьера по поверхности поврежденных тканей

Выбор противоадгезивных средств основывался на возможности создания барьера между швом на матке после энуклеации и удаления миоматозного узла и брюшной полостью, с учетом безопасности, инертности, способности полностью растворяться, эффективности в присутствии крови, экссудата без инициации воспаления, фиброза, инкапсуляции.

2.4.3 Молекулярно-биологическая оценка микробиоты ложа удаленного миоматозного узла

Интраоперационно из ложа удаленного миоматозного узла забирали материал для идентификации микроорганизмов (Рисунок 2.7), использовалась времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS, Bruker (Германия) с применением системы Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия), прибор автоматизированного микробиологического посева WASP (Copan, Италия), автоматический бактериологический анализатор VITEK 2 (BioMerieux, Франция),

анализатор антибиотикограмм диско-диффузного метода «АДАЖИО» (BioRad, Франция).

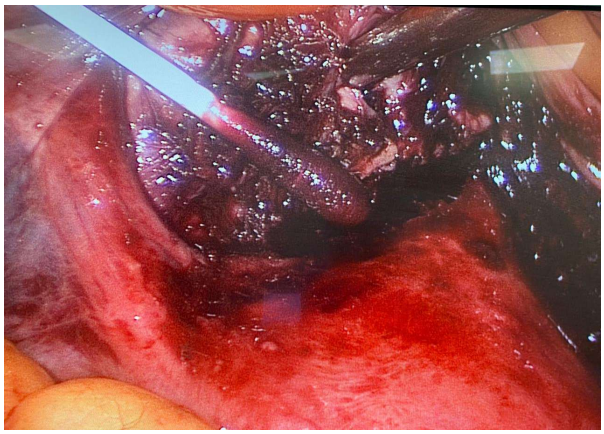
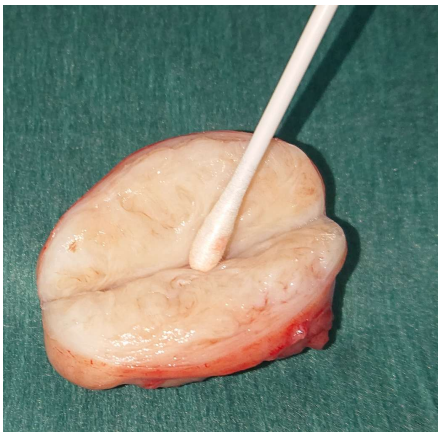

а)

б)

Рисунок 2.7 — Забор материала для оценки микробного состава ложа удалённого миоматозного узла: а) в брюшной полости; б) вне ее

Материал доставлялся в лабораторию в одноразовых пластиковых контейнерах фирмы Copan с жидкой транспортной средой, которая обеспечивала жизнеспособность возбудителей до 72 часов.

Для верификации патогенетических детерминант проводили обязательный интраоперационный забор следующих образцов: ткань миоматозного узла (для гистологического и иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов прогестерона, белков Bcl-2, p53 и маркера пролиферации Ki-67); материал для микробиологического исследования микробиоты ложа миоматозного узла (с целью последующего таргетного подбора антибактериальной терапии).

2.4.4 Гистологическое исследование удаленных узлов миомы матки

Гистологическому исследованию подвергали удаленные миоматозные узлы, которые фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. Обезвоживание проводили в гистопроцессоре замкнутого типа TissuTek, Sakura (Япония) по стандартной схеме. Для морфологической оценки срезы окрашивали гематоксилином и эозином в автоматическом мультистейнере

Tissue-TekPrism (Япония). Согласно классификации ВОЗ [276] выявляли основные гистологические группы (клеточную и митотически активную) ММ.

2.4.5 Иммуногистохимический анализ маркеров опухолевой ниши

Для дифференциальной диагностики реактивной пролиферации от дисплазии в удаленном миоматозном узле выполняли ИГХ исследование иммунопероксидазным методом. Данный метод основан на использовании антител, меченых ферментом - пероксидазой хрена. Этот метод позволяет выявлять специфические маркеры (белки), присутствующие на поверхности или внутри опухолевых клеток. Определяли: Ki 67 – ядерный антиген пролиферирующих клеток; интенсивность экспрессии p53 - транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл и выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей; Bcl-2 - внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза (англ. apoptosis regulator Bcl-2). ИГХ – исследования проводили с применением моноклональных антител к Ki 67 (Novocastra), а также использовали систему детекции “Novolink” (Leica): для Ki-67 – клон 30-9, bcl-2 – клон 124, p53 - клон DO-7, прогестерон (PR) – клон 1 E2.

Необходимые для исследования реагенты (пероксидазный блок, протеиновый блок, усилитель проникновения полимера, вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой, ДАБ буфер). Для ИГХ – исследования использовали срезы толщиной 3-4 мкм наклеенные на адгезивные предметные стекла. Затем помещали в термостат на 30 минут при температуре 56 град. С.

Все нижеперечисленные этапы реализовались в иммуногистохимическом анализаторе (иммуностейнере) Ventana BenchMark ULTRA (Roche Diagnostics, USA). Парафин удалялся с неостывших срезов инкубацией в двух сменах ксилола по 5-10 минут в каждом, затем гидрирование в 3 сменах абсолютного этанола по 3 минуты. Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере в автоклаве «Boicar Medical» по стандартной схеме. После охлаждения срезов в течение 15-20 минут при температуре 25 град. С, провели промывку в двух сменах фосфатного

буфера по 5 минут. Эндогенную пероксидазную активность нейтрализовали пероксидазным блоком в течение 5 минут, дважды по 5 минут промывали в буфере и инкубировали с протеиновым блоком в течение 10 минут при температуре 25оС, с последующей промывкой в буфере дважды по 5 минут. Срезы инкубировали с первичными антителами (bcl-2, p53, Ki 67, PR) при температуре 25-30 град. С в течение 30 минут, и после промывки инкубировали с вторичными биотинилированным антителом в течение 30 минут (при температуре 25 град. С). После промывки в двух сменных буферах по 5 минут, наносили систему визуализации Novolink Polimer на 30 минут (при температуре 25 град. С). Промывали в буфере и инкубировали с ДАБ (диаминобензидинатетрахлорид) в течение 15 минут. Далее промывали стекла в дистиллированной воде и докрашивали ядра гематоксилином.

Для ИГХ оценки экспрессии рецепторов прогестерона в миоматозных узлах использовали стрептавидин-биотиновый метод окрашивания тканей, панель моноклональных антител: рецепторы прогестерона (PR) – (клон 1 E2, ready-to-use) (Фирма DakoCytomation (Дания). Для оценки доли положительно окрашенных клеток и интенсивности окраски применялся светооптический микроскоп «Zeiss». Подсчитывали число ядер с разной интенсивностью окраски на 500 клеток миомы матки. Интерпретации полученных результатов основывалась на балльной шкале HScore]:[1 × (% cells 1+) + 2 × (% cells 2+) + 3 × (% cells 3+)], где cells 1+ - слабо-окрашенные клетки; cells 2+ – умереннноокрашенные клетки; cells 3+ – сильноокрашенные клетки. Максимальный балл – 300. При Hscore от 0 до 50 экспрессия рецепторов прогестерона расценивалась, как отрицательная, от 51до 100 – низкая, от 101 до 200 – умеренная, при 201 баллах и более – как высокая.

Комплексное иммуногистохимическое исследование позволило определить уровень экспрессии исследуемых маркеров в лейомиоцитах для выявления пролиферации и апоптоза клеток. Оценивали процессы клеточной пролиферации и ее контроля на основании определения продуктов про- и антионкогенов. Одним из антионкогенов является ген p53, кодирующий ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК и способствующий апоптозу

клеток. Наряду с проонкогенами имеются гены-антионкогены, продуцирующие белки, ингибирующие пролиферацию клеток, и тем самым оказывающие понижающее регулирующее действие на пролиферацию. Следствие недостаточности p53 – нестабильность хромосом и высокий риск малигнизации клеток. Bsl-2 расценивали как показатель степени блока апоптоза.

2.5 Патогенетическая фармакотерапия: антибактериальная и антирецидивная

Персистенция микробного пула в мышечном слое матки с неизбежным риском латентной локальной воспалительной альтерации требовало назначение таргетной антибиотикотерапии с клинико-репродуктивным фокусом — а именно, санацию биотопа миометрия для предотвращения инфекционно-обусловленной дисрегенерации и обеспечения условий для формирования полноценного послеоперационного рубца.

Фармакологический компонент являлся логическим продолжением хирургического этапа, базировался на принципах таргетности и индивидуализации терапии ММ, был направлен на обеспечение условий для полноценной репарации миометрия, профилактику рецидивов ММ и подготовку рецепторного аппарата эндометрия к имплантации.

Фармакотерапию назначали в двух направлениях. Этиотропную антибактериальную терапию назначали непосредственно после получения результатов микробиологического исследования ложа удаленного узла. Выбор препаратов осуществлялся строго в соответствии с антибиотикограммой выявленных патогенов, что позволяло минимизировать риски развития хронического эндометрита и формирования несостоятельного рубца.

Таргетную **антирецидивную терапию ММ** назначали после оперативного вмешательства. Выбор группы препаратов определяли на основании данных иммуногистохимического исследования (уровень экспрессии рецепторов прогестерона, маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза Bcl-2/p53), о чем подробно

будет указано далее. Целью данного этапа являлась супрессия остаточных микрофокусов пролиферации и стабилизация размеров резидуальных узлов.

Женщинам Группы I ее назначали согласно действующим клиническим рекомендациям (Национальное руководство «Гинекология» (2009, 2022); Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 2014; клинический протокол «Миома матки», 2015 и 2020). Выбор фармакотерапии определяли анамнестические данные (рост ММ в предыдущую беременность), результаты ИГХ и гистологического исследования миоматозного узла. Принцип выбора антирецидивного препарата отражен на рисунке 2.8.

Выбор фармакотерапии зависел от типа ММ результатов иммуногистохимического анализа удаленного миоматозного узла.

Агонисты гонадолиберинов, как десенситайзеры гонадотрофов в аденогипофизе, блокаторы выработки гонадотропных и, соответственно, яичниковых гормонов, назначали женщинам при наличии выраженной интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, при высокой экспрессии прогестероновых рецепторов более 201 баллов (Hscore), анемии, 1 раз в 28-30 дней длительностью 3 месяца: гозерелин подкожно по 3,6 мг, или трипторелин внутримышечно по 3,75 мг, или бусерелин внутримышечно по 3,75 мг, или лейпрорелин внутримышечно или подкожно по 3,75 мг.

Селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП) (улипристала ацетат), назначали не только при умеренной и выраженной интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, но и при экспрессии прогестероновых рецепторов более 200 баллов (Hscore). Выбор препарата обосновывался не только антагонистическими и агонистическими свойствами в отношении прогестероновых рецепторов, но и отсутствием нежелательных эффектов на эндометрий. Назначался по 5 мг ежедневно per os. Включение СМПР в арсенал фармакотерапии в настоящем исследование осуществляли в период полной его легитимности в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ [49].

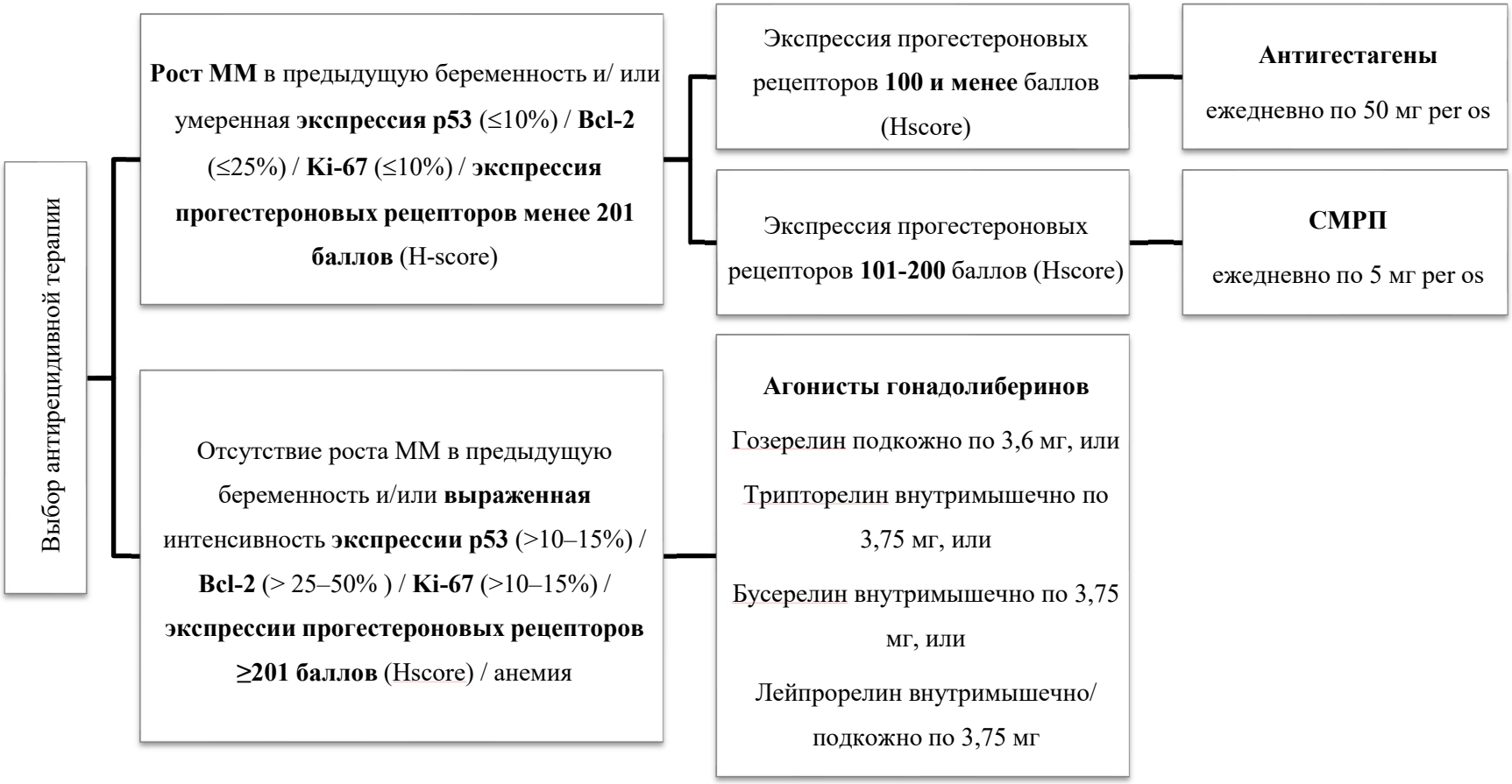


Рисунок 2.8 — Принцип выбора антирецидивного препарата

Пересмотр показаний к применению препарата в 2020–2022 гг. международными регуляторами [241] и отечественным фармаконадзором [51] и сужение официальных показаний в инструкции препарата Минздравом России [20] до терапии резерва учитывали при финальном анализе результатов и формировании практических рекомендаций.

При разработке дизайна исследования, клиническом анализе полученных результатов и формулировании практических рекомендаций в полной мере учитывались актуальные требования отечественного законодательства и регуляторные ограничения в области фармаконадзора [60]. В частности, базовым фактором изменения структуры медикаментозного ведения послужило Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 31.03.2020 № 02И-578/20 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Эсмия», временно ограничивавшее оборот улипристала ацетата на рынке Российской Федерации вследствие выявления рисков тяжелого лекарственно-индуцированного поражения печени (drug-induced liver injury, DILI). Subsequent-изменения нормативно-правовой базы привели к официальному пересмотру профиля безопасности и существенному сужению медицинских показаний к применению селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) Министерством здравоохранения Российской Федерации (процедура № 20-3-4131557/ИД/ИЗ от 31.08.2021). Согласно обновленной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, улипристала ацетат в дозировке 5 мг переведен в статус терапии резерва. Новые регламенты полностью исключили возможность проведения рутинных повторных курсов интермиттирующей терапии СМПР с целью уменьшения размеров миоматозных узлов перед хирургическим вмешательством у женщин с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке. Данные регуляторные директивы определили высокую научно-практическую актуальность поиска альтернативных путей консервативной поддержки и послужили патогенетическим обоснованием для разработки и внедрения предложенного нами алгоритма персонализированной комплексной

прегравидарной подготовки, исключающей гепатотоксические риски и направленной на восстановление рецептивности эндометрия и архитектоники миометрия после органосберегающего лечения миомы матки.

Антипрогестин (мифепристон) назначали ежедневно по 50 мг в день per os при наименьшей интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, и при экспрессии прогестероновых рецепторов 101-200 баллов (Hscore). При назначении антипрогестина и СМРП учитывался рост миомы матки в предыдущую беременность.

Длительность антирецидивной терапии не превышала трех месяцев.

2.6 Пролонгированное применение комбинированной оральной контрацепции в реабилитации репродуктивной системы

Безопасный временной интервал для предотвращения преждевременного наступления беременности, создания условий для репарации миометрия и формирования полноценного рубца после МЭ обеспечивали путем индивидуального подбора комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Рекомендованная длительность приема составляла 9–12 месяцев. Контроль эффективности осуществляли путем динамического сонографического мониторинга структуры миометрия и гемодинамики в зоне оперативного вмешательства.

После завершения антирецидивной терапии непосредственно, без перерыва, назначали комбинированный оральный контрацептив (КОК) [1, 56, 129, 156, 243, 181] длительностью не менее 9–12 месяцев. Клинико-патогенетическим обоснованием применения КОК послужили: репродуктивный возраст пациенток, анамнез нефизиологического пролиферативного процесса в матке (ММ), а также наличие послеоперационной раны после энуклеации миоматозного узла, требующей надежного предохранения от наступления беременности до момента полной регенерации и консолидации рубца. Назначение КОК обеспечивает устранение сократительной активности миометрия, минимизирует риски развития

послеоперационного аденомиоза при интраоперационном смещении фрагментов базального эндометрия в раневое ложе и подготавливает слизистую оболочку матки к последующему восстановлению после предшествующей супрессивной терапии. Предпочтение отдавали низкодозированным оральным контрацептивам, содержащим гестагены с высокой антипролиферативной активностью (диеногест, дроспиренон). Совместно с этапом первичной антирецидивной терапии общая продолжительность данного реабилитационного периода составляла не менее 12 месяцев.

Преконцепционный этап включал обязательную компенсацию дефицита витамина D и железа, что рассматривалось как фактор модуляции иммунного ответа и профилактики системного воспаления в условно фертильных циклах.

2.7 Нормативная база ведения пациенток

Ведение и лечение пациенток на прегравидарном этапе осуществляли согласно Национальному руководству «Акушерство» (2009, 2018), действующим клиническим рекомендациям: «Миома матки» (2020), «Доброкачественная дисплазия молочной железы» (2020), «Женское бесплодие» (2021), «Гиперплазия эндометрия» (2021).

При наступлении беременности диагностика угрожающего невынашивания / недонашивания осуществлялась в соответствии с текущими клиническими рекомендациями: «Преждевременные роды» (2020), «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2021).

Диагностику патологического прикрепления плаценты основывали на клинических рекомендациях «Послеродовое кровотечение» (2021), «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты» (2021).

Ведение беременности и выбор метода родоразрешения основывался на Национальном руководстве «Акушерство» (2009, 2018), клинических

рекомендациях «Миома матки» (2020, 2024), «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» (2023), «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» (2023), «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021), «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021).

Родоразрешение производили в строгом соответствии с условиями и показаниями к нему. Попытку вагинальных родов предоставляли при наличии медицинской документации со сведениями об отсутствии вскрытия полости матки и осложнённого течения послеоперационного периода, УЗ–данных о полноценном рубце на матке, его локализации по передней стенке матки и настойчивом желании с информированным согласием женщины.

Показания к кесареву сечению, помимо общепринятых акушерских, определяли следующие факторы: наличие рубца на матке после консервативной МЭ со вскрытием полости матки и осложнённым течением послеоперационного периода; миоматозные узлы, препятствующие нормальному вставлению и продвижению плода; нарушение питания и некроз миоматозного узла.

При наличии УЗ признаков аномалий прикрепления плаценты родоразрешение производилось в рентген-операционной с применением аппаратной реинфузии аутокрови (аппарат Cell Saver ® 5+ — Haemonetics®), эндоваскулярных технологий (временная окклюзия общих подвздошных артерий, эмболизация маточных артерий) (зав. рентген-эндоваскулярным отделением – к.м.н. Бухтояров А.В., зав. отделением анестезиологии и реанимации №1– Музыченко В.П.).

2.8 Методы функциональной и инструментальной диагностики

2.8.1 Ультразвуковой мониторинг и допплерометрическая оценка матки и молочных желез

Женщинам I Группы после лапароскопии и для оценки резидуальных узлов (рисунок 2.9) выполняли УЗИ миометрия трансвагинальным доступом (УЗИ-аппараты LOGIQS8 GE, VOLU-SONE6 GE).

В послеоперационном периоде при помощи УЗИ оценивали состояние швов на матке (Рисунок 2.10).

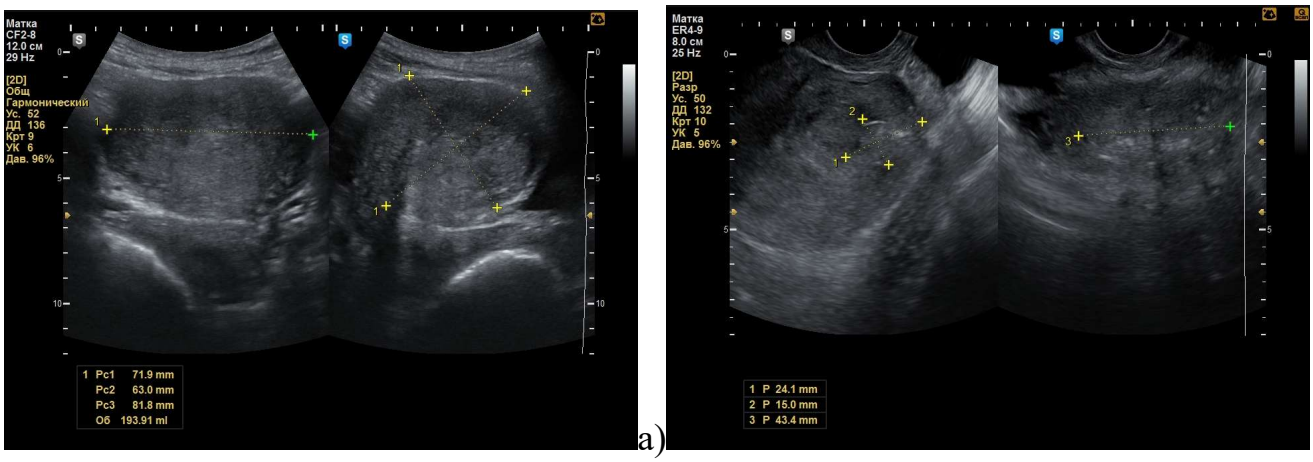
Для УЗИ на гестационном этапе с использовали аппараты Samsung (Medison) ACCUVIX A30, TOSHIBA Aplio 500 с применением трансабдоминального и трансвагинального датчиков (частота 7,5 МГц). Согласно сроку беременности осуществляли биометрия плода, плаценты, околоплодных вод (аппараты экспертного класса VOLUSON E6 GE и Accuvix A30 (Medison).

Допплерометрию хориального/плацентарного кровотока в I триместре беременности производили с применением аппарата для УЗИ экспертного класса (VOLUSON E6 GE и AccuvixA30 (Medison). Оценивали васкуляризационный индекс (VI, референсные значения от 8 до 12-13 недель составляют 14,2).

Функциональное состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) оценивали при анализе систолодиастолического отношения (СДО) маточных артерий (arteria uterina), артерии пуповины (arteria umbilicalis), среднемозговой артерии плода (arteria cerebri media).



Рисунок 2.9 — Эхограмма матки матки после миомэктомии (трансвагинальное сканирование): резидуальный миоматозный узел (указан маркерами), размер 13,8 мм, структура гетерогенная



а)

б)

Рисунок 2.10 — Эхографическая картина матки на 5-е сутки после лапароскопической миомэктомии. Состояние после ушивания миометрия послойным швом с применением самофиксирующихся безузловых монофиламентных нитей. А) (продольный срез): визуализируется зона реконструкции миометрия (ложе удаленного узла) размером до 71,9 мм в наибольшем измерении. Структура миометрия неоднородна за счет послеоперационного отека. Б) (поперечный срез): Отражена адаптация краев раны. Измерения (15.0 мм, 24.1 мм, 43.4 мм) соответствуют зонам локального отека и инфильтрации в области наложенных швов.
Признаков сформированных гематом нет

2.9 Математическое моделирование и статистический анализ данных

2.9.1 Методы многомерной биостатистики, машинного обучения и ROC-анализа

На **третьем этапе** исследования автоматизированный расчет, математическое моделирование и статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программных пакетов Statistica 12.0 (включая специализированный модуль *Automated Neural Networks — SANN*) и Microsoft Excel 2007.

Проверку соответствия распределения количественных признаков закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка (*Shapiro-Wilk test*) или критерия Колмогорова — Смирнова (*Kolmogorov-Smirnov test*). При подтверждении нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), а значимость различий (p) между независимыми выборками оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t-тест). При распределении признаков, отличном от нормального, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). В этом случае для сравнения независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни (U-тест), а для зависимых выборок — критерий Вилкоксона (*Wilcoxon signed-rank test*). Учитывая дискретный характер и высокую частоту связанных рангов для ряда показателей, сравнение выполнялось на основе сопоставления ранговых сумм всей структуры распределения признака.

Анализ качественных и номинальных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; при объеме ожидаемых частот менее 10 использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса, при частотах менее 5 — точный критерий Фишера. Для оценки клинической значимости различий рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При наличии нулевой частоты встречаемости признака в одной из групп оценку межгрупповых различий ограничивали расчетом критерия хи-квадрат и

достигнутого уровня значимости (p). Направление и силу связи между переменными оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) или ранговой корреляции Спирмена. Силу связи интерпретировали по величине коэффициента: от 0 до 0,2 — очень слабая; от 0,2 до 0,5 — слабая; от 0,5 до 0,7 — средняя; от 0,7 до 0,9 — сильная; от 0,9 до 1 — очень сильная.

Для решения задач многомерного прогнозирования исходов, стратификации рисков и ранней диагностики гестационных осложнений был применен методологический подход, основанный на последовательном тестировании и выборе оптимальных методов математического моделирования. На этапе проектирования прогностических алгоритмов параллельно строились и оценивались четыре альтернативные модели машинного обучения и многомерной статистики.

Пошаговый линейный дискриминантный анализ использовали с целью линейного разделения исследуемых групп по комплексу непрерывных клинико-лабораторных признаков. Включение переменных осуществляли пошагово на основе критерия минимума Лямбды Уилкса (Wilks Lambda) и максимума значения F-исключения. Качество функций оценивали по канонической корреляции и расстоянию Махаланобиса. Модель признавалась значимой при уровне значимости различий центроидов групп $p < 0,05$, а пороговое значение коэффициента правильной классификации на этапе кросс-валидации должно было составлять не менее 80%.

Бинарную логистическую регрессию (Logit-модель) применяли для моделирования вероятности наступления качественного исхода (двухвариантная зависимая переменная) в зависимости от комплекса разнородных предикторов. Вероятность наступления исхода рассчитывали по формуле (3.1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (3.1)$$

где e — математическая константа (основание натурального логарифма); z — дискриминантная функция, рассчитываемая по формуле (3.2):

$$z = b1 * X1 + b2 * X2 + ... + bn * Xn + a \quad (3.2)$$

где X1...Xn — значения независимых переменных (предикторов); b1...bn — коэффициенты бинарной логистической регрессии; a — константа (свободный член уравнения).

Статистическая значимость коэффициентов верифицировалась критерием Вальда, общая адекватность — на основе теста Хосмера — Лемешова и коэффициента детерминации Наджелкера (R2). Прогностическую силу оценивали методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC >= 0,75), операционной чувствительности (Se >= 75%) и специфичности (Sp >= 75%). При значении p менее 0,5 вероятность наступления исхода расценивалась как отсутствующая.

Непараметрические деревья классификации и регрессии (алгоритм Exhaustive CHAID) (pp. 2, 5) применяли для иерархической стратификации хронологических параметров репродуктивных исходов и выявления скрытых нелинейных взаимосвязей. В качестве инструмента использовался критерий хи-квадрат Пирсона для автоматического определения оптимальных порогов расщепления узлов с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Построение дерева признавалось математически обоснованным при уровне значимости для каждого узла расщепления $p < 0,05$. Надежность оценивали по величине совокупного прогностического риска (Risk Estimate <= 1,5) и стандартной ошибке (Standard Error).

Автоматизированные нейронные сети (АНС) применяли для выявления сложных, высокоразмерных патогенетических связей. Тестировались искусственные нейронные сети двух архитектур: многослойный перцептрон (MLP) и сеть радиально-базисных функций (RBF). Обучение проводили итерационным методом обратного распространения ошибки с разделением исходного массива данных в пропорции 70% — для обучающей (Train) и 30% — для независимой тестовой (Test) выборок. Оценивали коэффициенты относительной важности предикторов (*Sensitivity Analysis*). Модели признавали состоятельными при условии, что суммарный процент правильного распознавания образов на тестовой

выборке превышал порог в 85% (значимой считали точность ответов более 80% в матрице ошибок).

Для оптимального выбора предикторов, исключения избыточных переменных и снижения риска переобучения моделей использовали статистический метод автоматического выбора признаков (*Feature selection*), ранжируя переменные по степени вклада на основе критерия хи-квадрат Пирсона.

Качество и операционные характеристики всех построенных математических моделей рассчитывали по показателям чувствительности (Sensitivity, Se) и специфичности (Specificity, Sp) на основе матрицы ошибок по формулам (3.3) и (3.4) (p. 2):

$$Se = (TP / (TP + FN)) * 100\% \quad (3.3)$$

$$Sp = (TN / (TN + FP)) * 100\% \quad (3.4)$$

где TP (True Positive) — истинно положительные результаты (наличие патологии/риска); TN (True Negative) — истинно отрицательные результаты (отсутствие патологии/риска); FP (False Positive) — ложноположительные результаты;

FN (False Negative) — ложноотрицательные результаты.

Вероятность гестационных осложнений в рамках дополнительных задач линейного прогнозирования оценивали методом линейной регрессии по формуле (3.5):

$$Y = a + b * x \quad (3.5)$$

где x − независимая переменная (предиктор); Y − зависимая переменная (ожидаемое значение); a — свободный член уравнения (значение Y при x = 0); b — угловой коэффициент регрессии.

Качество регрессионной модели определяли по величине коэффициента детерминации (R2).

Таким образом, многокомпонентная система прогнозирования и ранней диагностики формировалась исключительно из тех математических моделей, которые преодолели указанные жесткие цензы операционной точности и надежности: её точность была выше 80–85%, а площадь ROC-кривой – выше 0,75.

2.9.2 Фармакоэкономическая оценка сравниваемых прегравидарных подходов

Фармакоэкономическую оценку сравниваемых медицинских технологий проводили на основе расчета среднего коэффициента эффективности затрат (*Cost-Effectiveness Ratio*, CER) по формуле [41; 90] (3.6):

$$CER = \frac{Cost}{Effect} \quad \textbf{(3.6)}$$

где Cost — суммарные расходы на исследуемую группу, включающие прямые медицинские затраты, стоимость процедур, препаратов и госпитализации, руб.; Effect — частота успешных клинических исходов (рождение здорового ребенка и/или сохранение матки) в группе, выраженная в виде десятичной дроби. Практическое применение данного расчета в области репродуктивного здоровья и акушерства продемонстрировано в исследованиях [12, 163].

Сбор данных о затратах осуществляли из официальных прейскурантов и тарифов. Этот классический метод расчета позволяет определить, во сколько медицинскому бюджету (или пациенту) обходится один успешный исход (например, профилактика преждевременных родов или сохранение матки) в каждой исследуемой группе. Особенности расчета заключались в следующем. Cost (Затраты) включали суммарные расходы на группу (прямые медицинские затраты, стоимость процедур, препаратов, госпитализации); Effect (Эффективность) – процент успешных исходов (рождение здорового ребенка/сохранение матки). Показатель выражался в десятичной дроби (например, 70% успеха = 0.70) для получения стоимости «на один успех». Учитывали следующую интерпретацию: чем меньше значение CER, тем более эффективной (экономически выгодной) считается сравниваемая технология.

Дополнительно оценивали инкрементальный коэффициент эффективности затрат (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) по формуле [231] (3.7):

$$ICER = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2} \quad \textbf{(3.7)}$$

где C1 и C2 — суммарные затраты на новый и текущий методы лечения соответственно, руб.;

E1 и E2 — клиническая эффективность сравниваемых методов лечения, выраженная в десятичной дроби.

Меньшее значение коэффициента CER определяло экономически более выгодную технологию. Отрицательное значение ICER интерпретировали как состояние «доминирования» одной медицинской стратегии над другой по критериям одновременного снижения затрат и повышения клинической эффективности.

2.10 Технология внедрения и верификация разработанной системы

2.10.1 Популяционная клиническая апробация системы персонализированной прегравидарной подготовки в условиях реальной практики

На **четвертом этапе (проспективном)** выполняли клиническую апробацию разработанной системы персонализированной прегравидарной подготовки после лапароскопического органосберегающего лечения ММ (n=568). Внедрение системы осуществляли в практику здравоохранения региона (n=25758). Оценивали применимость алгоритмов прегравидарной подготовки и антирецидивного лечения в условиях реальной клинической практики. Мониторировали соблюдение протоколов ведения пациенток после органосберегающих операций (2019–2020 гг.). Критерии включения: репродуктивны возраст, подтвержденный диагноз ММ; органосберегающее хирургическое лечение ММ лапароскопическим доступом; постоянное проживание на территории Краснодарского края; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

2.10.2 Оценка точности и воспроизводимости разработанного алгоритма контроля фертильности на региональном уровне

На пятом этапе (проспективном) выполняли проверку воспроизводимости (n=107) разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки. Оценка влияния поэтапной прегравидарной подготовки на улучшение репродуктивных исходов после лечения ММ и подтверждение стабильности результатов метода на независимых выборках (2021–2024 гг.). Критерии включения: репродуктивный возраст, перенесенная МЭ лапароскопическим доступом, выполнение в прегравидарном периоде разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки в полном или частичном объеме с последующей спонтанной беременностью, информированное согласие женщин на обследование и лечение.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1 Анализ традиционно применяемых технологий лечения миомы матки (на примере Краснодарского края). Ретроспективный анализ

В период 2012-2018 гг. в Краснодарском крае был отмечен устойчивый тренд снижения числа женщин фертильного возраста с ММ, состоявших под диспансерным наблюдением акушера-гинеколога, с одновременным ростом впервые взятых на учет (рисунок 3.1).

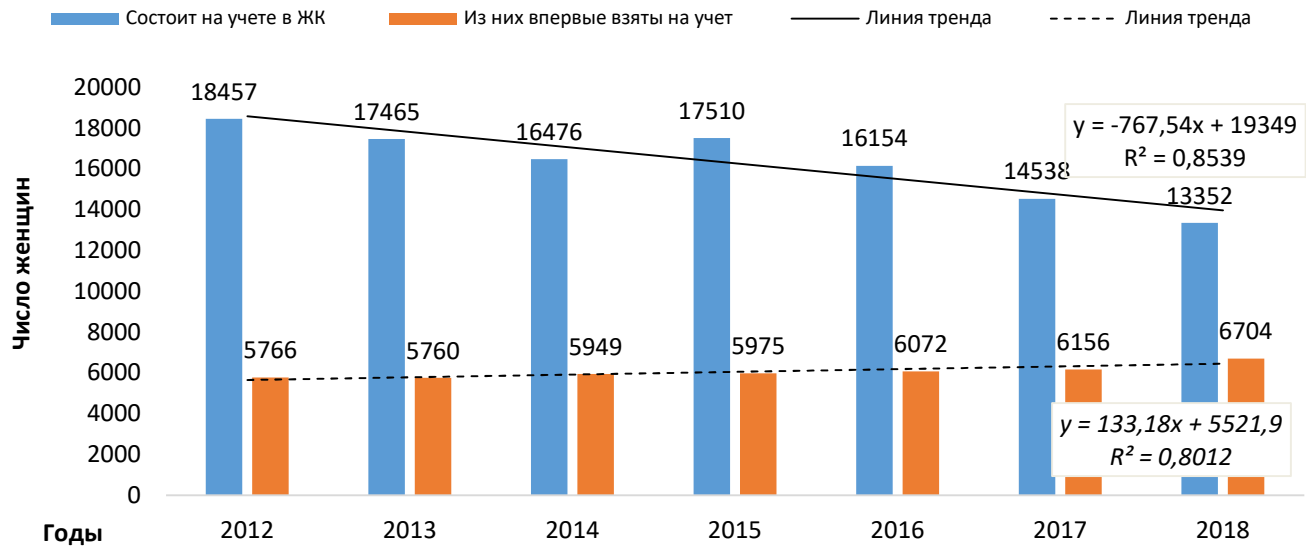


Рисунок 3.1 — Число женщин с ММ (Код по МКБ-Х: D25) на учете в ЖК в Краснодарском крае (2012–2018 гг.)

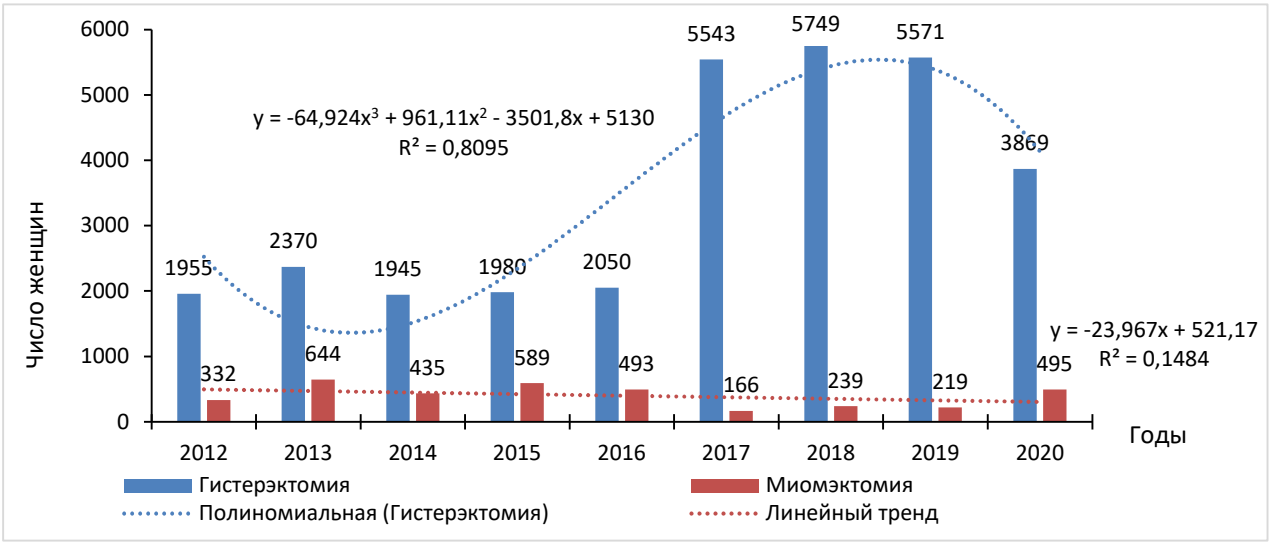
На графике представлена динамика численности женщин, состоящих на учете в женских консультациях (ЖК), за период с 2012 по 2018 год. Наблюдается общая тенденция к снижению женщин, состоящих на учете в ЖК: максимальное значение зафиксировано в 2012 году (18 457 чел.), минимальное — в 2018 году (13 352 чел.). Уравнение линейного тренда (y=-767,54x+19349) подтверждает ежегодное сокращение примерно на 768 человек. Очевиден постепенный рост впервые взятых на учет. Если в 2012 году показатель составлял 5 766 чел., то к 2018 г. он увеличился до 6 704 чел. Уравнение тренда (y=133,18x+5521,9)

указывает на средний прирост около 133 человек в год. Следовательно, сокращение общего числа женщин на учете в ЖК сопровождается устойчивым ростом количества тех, кто встает на учет впервые. Коэффициенты детерминации (R2=0,85) и (0,80)) говорят о высокой достоверности выявленных трендов.

Хирургическое лечение ММ в репродуктивном возрасте не только не исключало гистерэктомию (рисунок 3.2, а), но представляло ее как преимущественную тактику (рисунок 3.2, б).



а)



б)

Рисунок 3.2 — Макропрепарат – ММ, потребовавшая гистерэктомии (а); число женщин с органосохраняющим и органоуносящим хирургическим лечением ММ в Краснодарском крае (2012-2020 гг.) (б)

На графике представлена сравнительная динамика выполнения операций по удалению матки (гистерэктомия) и удалению миоматозных узлов (МЭ) с 2012 по 2020 год. До 2016 года число гистерэктомий было стабильным (около 2000 в год), однако в 2017–2019 годах произошел резкий скачок, превысивший 5500 операций ежегодно. В 2020 году наблюдается спад до 3869. Полиномиальная кривая (линия тренда) третьей степени с высоким коэффициентом достоверности (R2=0,8095) указывает на сложный, нелинейный характер изменений. Количество МЭ операций значительно ниже и колеблется в пределах 166–644 случаев в год. Линейный тренд (y=-23,967x+521,17) с крайне низким R2=0,1484 говорит о том, что выраженная тенденция отсутствует, а данные подвержены случайным колебаниям. Это означает, что в структуре хирургического лечения наблюдается явное преобладание радикальных методов (гистерэктомии) над органосохраняющими (МЭ), особенно в период с 2017 по 2019 год.

На следующем графике (рисунок 3.3) отражена динамика отношения числа гистерэктомий (ГЭ) к числу МЭ за период с 2012 по 2020 год.

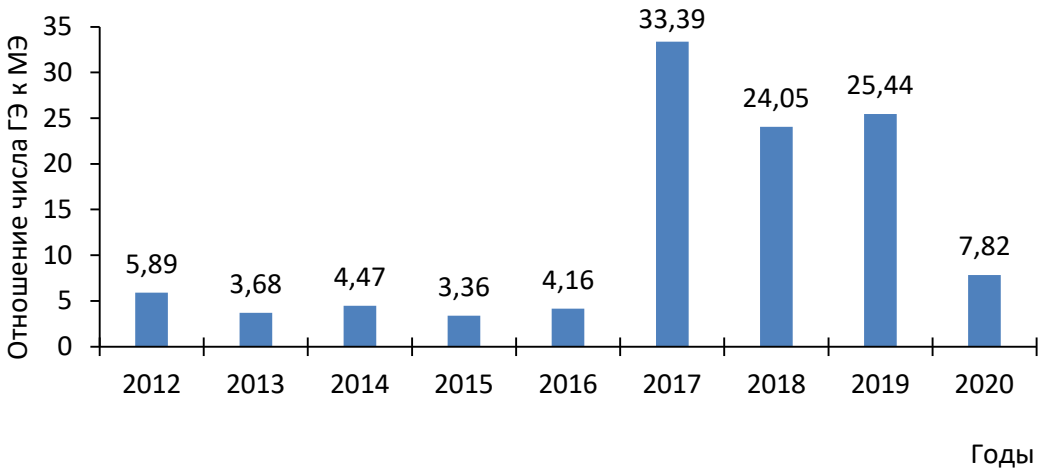


Рисунок 3.3 — Отношение числа органоуносящих и органосберегающих операций при лечении ММ в Краснодарском крае

Этот показатель демонстрирует, во сколько раз чаще проводилось радикальное удаление части органа по сравнению с органосохраняющими операциями. Выявлен стабильный период (2012–2016), в котором отношение варьировалось в пределах 3,36–5,89. Это означает, что на одну операцию по

сохранению матки (МЭ) приходилось от 3 до 6 радикальных вмешательств. Резкий скачок, аномальный рост показателя наблюдался в 2017–2019 гг. В 2017 году значение достигло максимума — 33,39. В 2018 и 2019 годах оно оставалось на высоком уровне (24,05 и 25,44 соответственно). В 2020 г. показатель резко упал до 7,82, возвращаясь к значениям, близким к уровню 2012 года. График наглядно подтверждает смену хирургической тактики: если в начале и конце периода наблюдалось относительное стремление к органосохранению, то в 2017–2019 годах произошел резкий перекос в сторону радикального хирургического лечения (надвлагалищной ампутации матки).

Частота спонтанного наступления беременности после лечения ММ в 22 районах Краснодарского края разительно отличалась, варьировала от 0,41% до 90%, что давало повод для сомнения в их истинности, корректности сбора (рисунок 3.4).

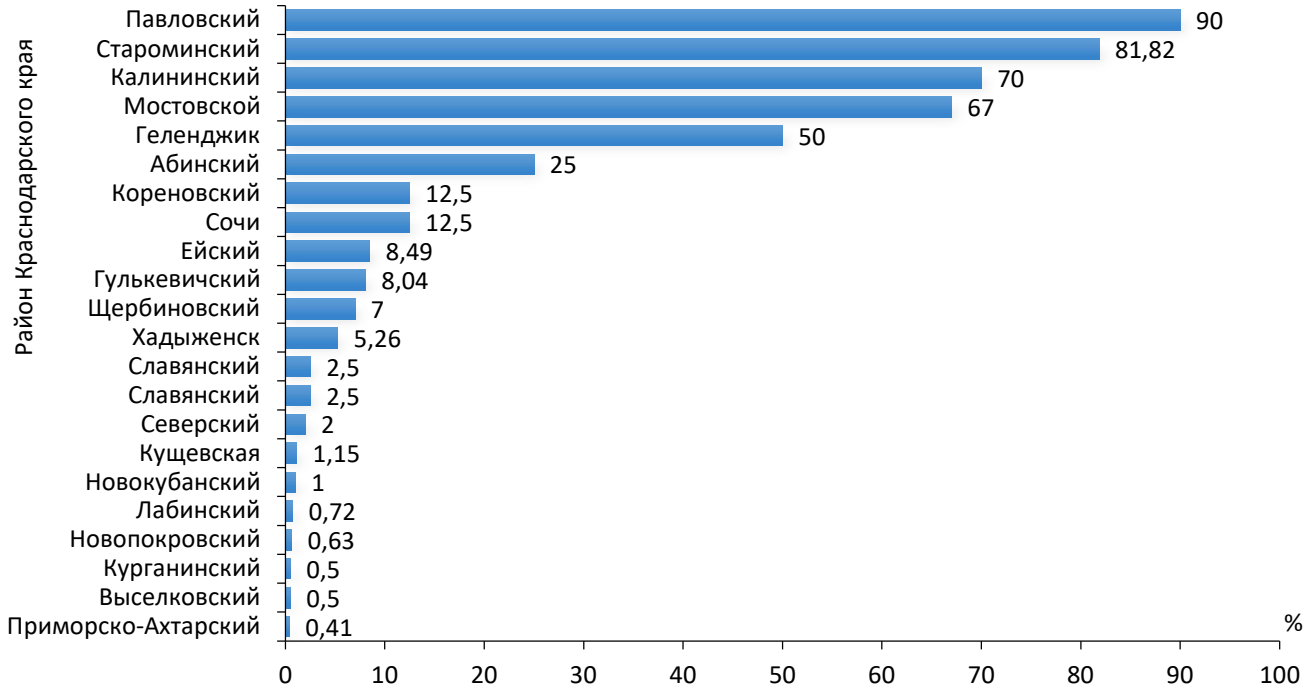


Рисунок 3.4 — Частота наступления беременности
у жительниц Краснодарского края после лечения ММ

Установлено, что в Краснодарском крае в период 2012-2018 гг. тактика лечения ММ лишь отчасти соответствовала современным клиническим рекомендациям, не исключалось применение препаратов off-label. Реальная

приоритетность выбора фармакологического препарата для антирецидивного лечения ММ у жительниц Краснодарского края показана на Рисунке 3.5.

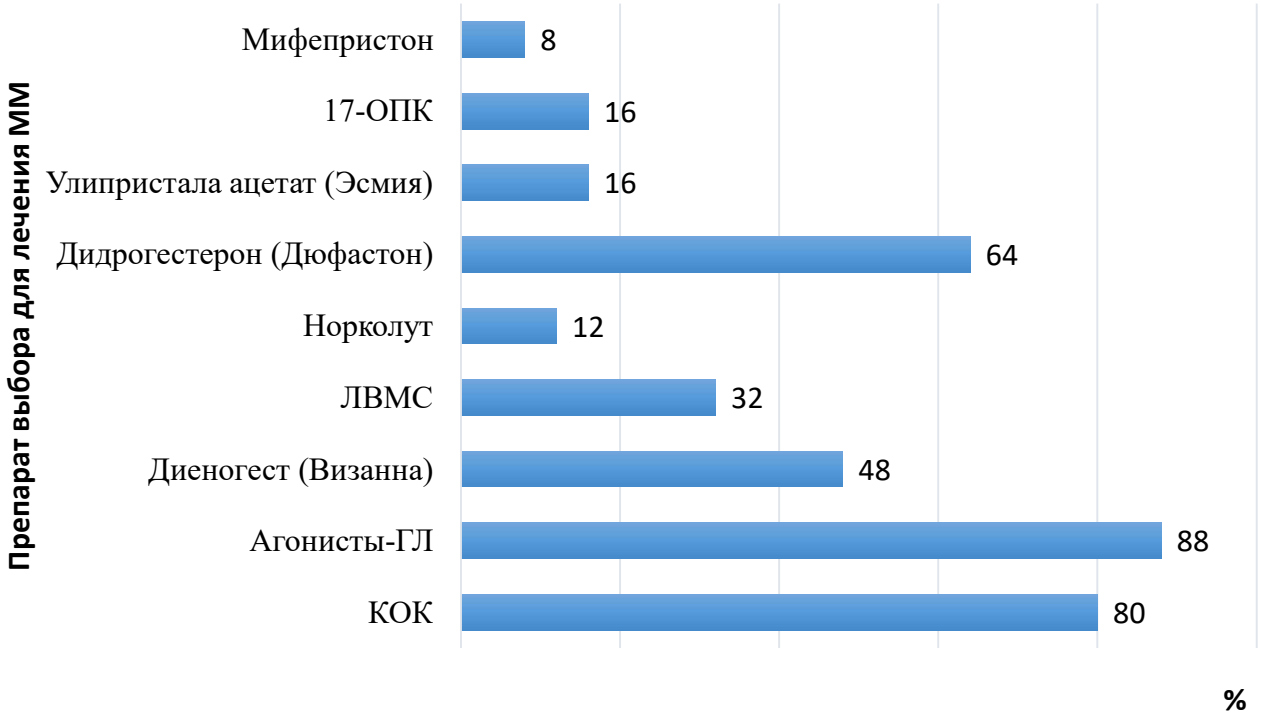


Рисунок 3.5 — Приоритетность выбора фармакотерапии при лечении ММ в Краснодарском крае в период 2012–2018 гг.

Рисунок 3.5 отражает приверженность специалистов к использованию определенных групп препаратов. Выделены доминирующие стратегии. Наиболее востребованным методом фармакологической коррекции является применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (агонисты-ГЛ), частота назначений которых достигает 88%. Вторым по значимости инструментом терапии выступают комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — 80%. Столь высокие показатели свидетельствуют о приоритете тактики подавления гонадотропной функции и симптоматического контроля заболевания.

Использование препаратов прогестеронового ряда характеризуется умеренной частотой: дидрогестерон применяется в 64% случаев, диеногест — в 48%. При этом внутриматочная гормональная система с левоноргестрелом (ЛВМС) используется лишь у каждой третьей пациентки (32%), что может быть

обусловлено специфическими противопоказаниями, связанными с деформацией полости матки.

Дискуссионным аспектом является низкая частота использования патогенетически обоснованных селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. Доля улипристала ацетата составила всего 16%, а мифепристона — 8%. Особую обеспокоенность вызывает сохраняющаяся практика применения норколута (12%) и 17-ОПК (16%), эффективность которых при лечении ММ в современной научной литературе подвергается критике.

Анализ региональных особенностей показал, что на фоне выявленной структуры лечения отмечается отсутствие систематизированных данных о прегравидарной подготовке у жительниц Краснодарского края. Дефицит сведений о длительности и принципах подбора подготовительной терапии указывает на отсутствие единого междисциплинарного протокола ведения пациенток репродуктивного возраста в регионе.

Резюме. В Краснодарском крае имеется поступательный рост числа женщин с ММ, обращающихся за диспансерным наблюдением в ЖК (R^2=0,85).

Хирургическое лечение ММ преимущественно представлено гистерэктомией, но не МЭ (соотношение частоты до 1:33,39). Частота спонтанного наступления беременности после лечения ММ в различных районах края разительно отличается: составляет от 0,41% до 90%, что не исключает отсутствие единства в учете сведений, их возможная некорректность.

Тактика лечения ММ частично соответствует текущим клиническим рекомендациям, допустимо использование препаратов off-label. Лидерами антирецидивной терапии ММ в КК в период 2012-2017 гг. показаны агонисты-ГЛ, КОК и прогестины (дидрогестерон). Выявлен острый дефицит сведений о частоте, структуре и длительности ПП после органосохраняющего лечения ММ у жительниц Краснодарского края.

3.2 Прегравидарный этап исследования

Проспективно были оценены и проанализированы клинико-анамнестические характеристики женщин с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ.

3.2.1 Общие клинико-анамнестические особенности

Средний возраст женщин когорты составил 29,62±0,24 лет, но диапазон широко варьировал – от 21 до 40 лет (рисунок 3.6).

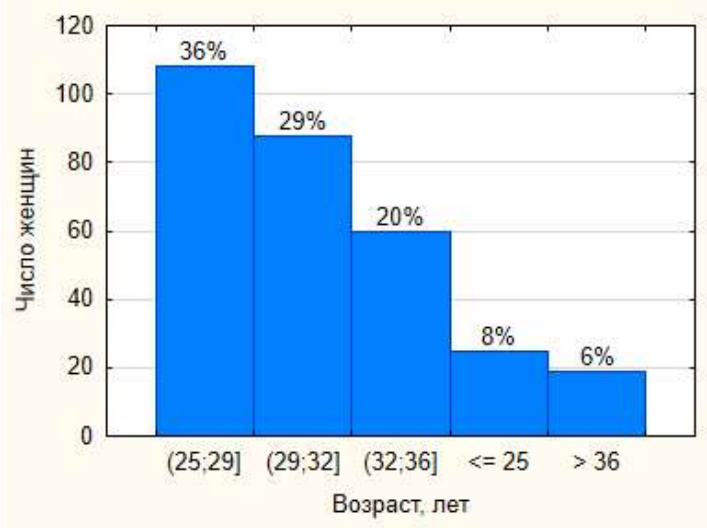


Рисунок 3.6 — Возрастные характеристики женщин исследуемой когорты

Возраст чуть более половины женщин (53%, n=159) не достигал 30 лет. Обращает внимание возраст менее 25 лет у 8% женщин когорты и более 36 лет – у 6%. Возраст женщин Группы I значимо уступал таковому в Группе II (29,05±0,33 лет и 30,19±0,35, p=0,02), в среднем не достигавшему 30-летнего рубежа (Рисунок 3.7).

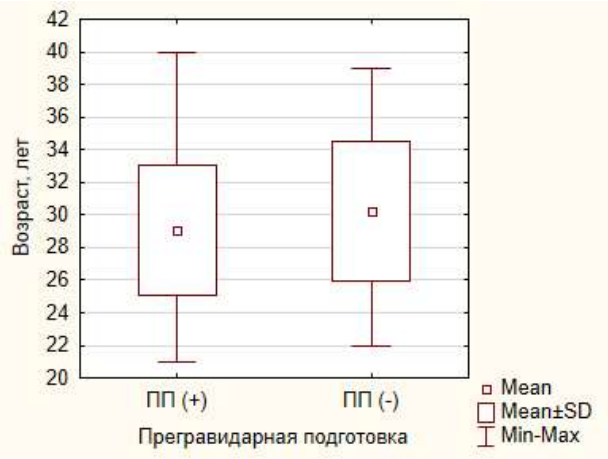


Рисунок 3.7. — Возраст женщин, лет

Оценка социальных характеристик выявила доминирование в когорте жительниц города (65,67%, n=197), особенно значимо – в Группе I ($\chi 2$=27,34, p<0,001; ОШ=3,92, 95% ДИ=2,27-6,33) (рисунок 3.8).

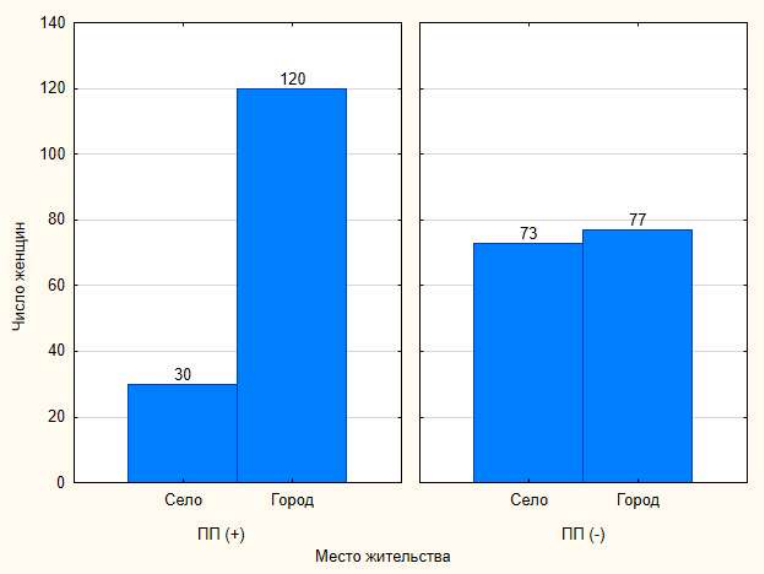


Рисунок 3.8 — Место проживания

Уровень образования только у 3,67% (n=11) женщин был средним, у 43,33% (n=130) – средне-специальным, у наибольшего числа женщин – 53% (n=159) высшим. Уровень образования не показан характерным маркером одной из групп, выявлялся с сопоставимой частотой ($\chi 2$=2,44, p=0,30 (рисунок 3.9).

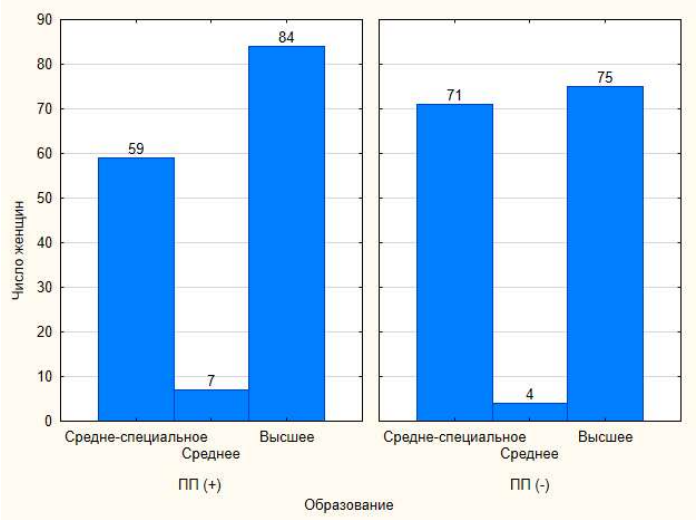


Рисунок 3.9 — Образование

Оценка вредных привычек отразила полное отсутствие в когорте злоупотребления алкогольными напитками или употребления наркотических, психоактивных средств. Пристрастие к табакокурению выразила незначительная часть женщин (рисунок. 3.10).

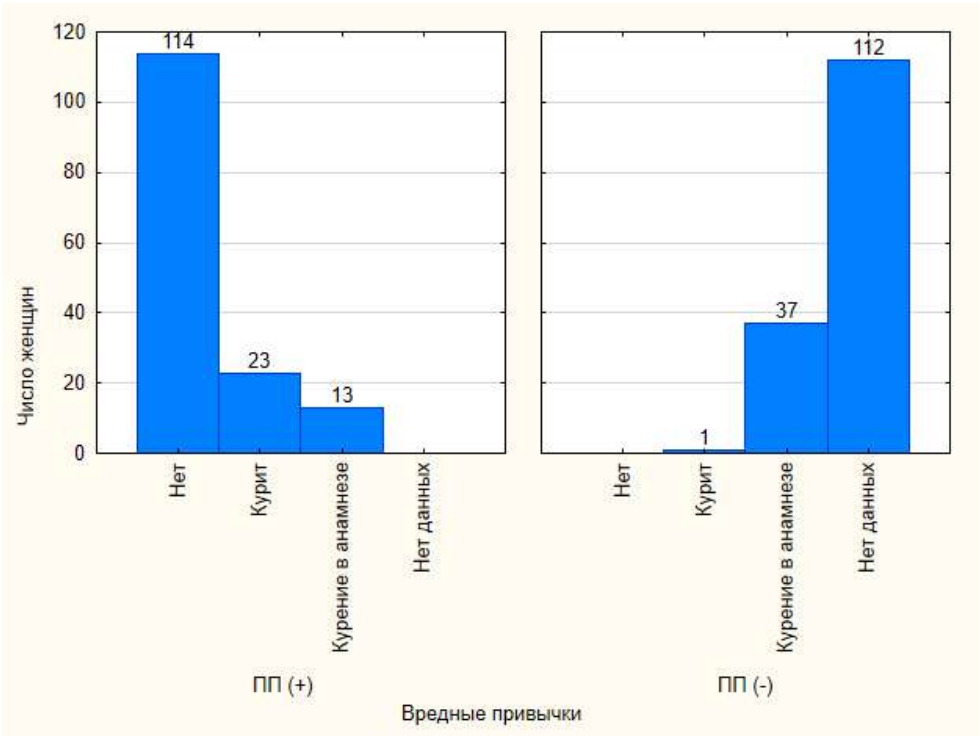


Рисунок 3.10 — Вредные пристрастия

Отсутствие опыта табакокурения показано более характерным для Группы I ($\chi 2=180,66, p<0,001$).

При оценке семейного положения выявлено доминирование в когорте женщин с постоянным половым партнером и состоящих в браке: 75% (n=141) – в гражданском и 46,28% (n=87) – в зарегистрированном. 32,45% (n=61) были разведены, но тем не менее беременность была желанной. 5,85% (n=11) женщин были одиноки, рожали «для себя», не были связаны с партнёром обязательствами, не имели их поддержки. (рисунок. 3.11)

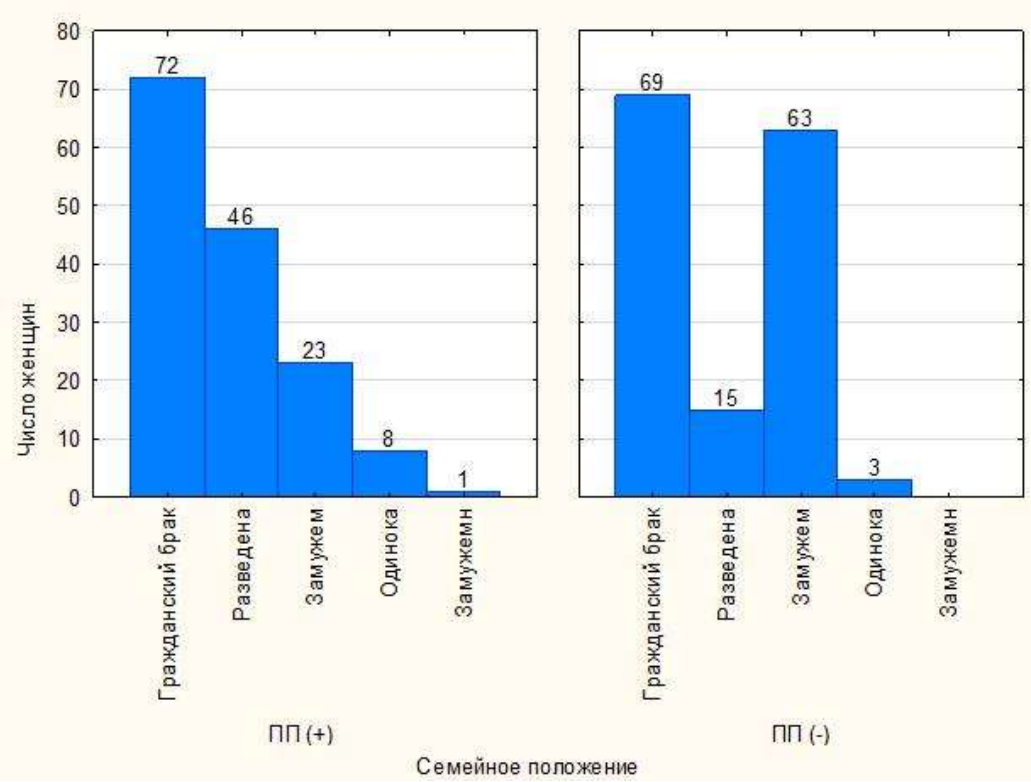


Рисунок 3.11 — Распределение женщин в зависимости от семейного положения

Характерным для женщин Группы I показан разведенный статус ($\chi 2$=19,78, p<0,001; ОШ=3,98, 95% ДИ=2,11-7,52), для Группы II – зарегистрированный брак ($\chi 2$=26,08, p<0,001; ОШ=4,0, 95% ДИ=2,31-6,93).

Таким образом, был сформирован социальный и клинический портрет женщины репродуктивного возраста с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ: более молодой возраст (29,05±0,33 лет и 30,19±0,35, p=0,02); проживание в городе ($\chi 2$=27,34, p<0,001; ОШ=3,92, 95% ДИ=2,27-6,33); полное отсутствие опыта

табакокурения ($\chi 2$=180,66, p<0,001); разведенный статус (ОШ=3,98, 95% ДИ=2,11-7,52).

3.2.2 Экстрагенитальная заболеваемость

Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, почек, органов пищеварительного тракта, нейроциркуляторная дистония (НЦД) и анемия были выявлены с сопоставимой частотой у женщин обеих групп, носили лёгкое течение, не требовали стационарного лечения и углубленного обследования (таблица 3.8).

Таблица 3.1 — Экстрагенитальные заболевания обследованных женщин

Экстрагенитальные заболевания	Группа I (основная) n=150		Группа II (сравнения) n= 150		Значимость различий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов	77	51,33	81	54	$\chi 2$=0,21, p=0,64
Хронические воспалительные заболевания почек	34	22,67	29	19,33	$\chi 2$=0,50, p=0,48
Нейроциркуляторная дистония (НЦД)	131	87,33	129	86	$\chi 2$=0,12, p=0,74
Хронические заболевания органов пищеварительного тракта	125	83,33	118	78,67	$\chi 2$=1,06, p=0,30
Железодефицитная анемия	68	45,33	82	54,67	$\chi 2$=2,61, p=0,11
Ожирение (E66)	0	0	4	2,67	$\chi 2$=2,20, p=0,14

Оценен ИМТ у женщин обеих групп (рисунок 3.12).

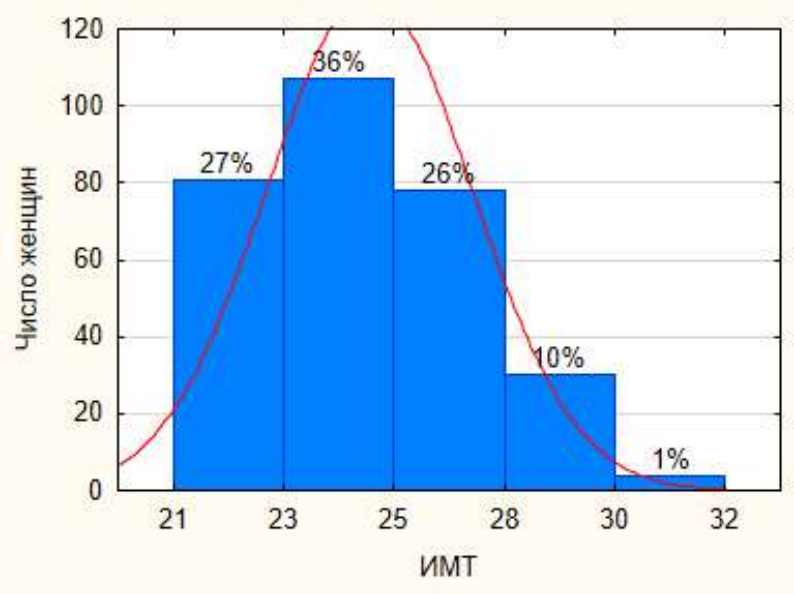


Рисунок 3.12 — Диапазон ИМТ в когорте

ИМТ менее 25 кг/м² отмечен у 45,67% (n = 137) женщин, а значения выше 30 кг/м² регистрировались только у 1,33% (n = 4) пациенток. Избыток веса (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²) выявлен в Группах I и II с сопоставимой частотой: 53,33% (n = 80) и 52,67% (n = 79) соответственно (χ= 0,01); p = 0,91). В свою очередь, истинное ожирение (ИМТ 31–32 кг/м²) регистрировалось исключительно у пациенток Группы II и составило 2,67% (n = 4), тогда как в Группе I таких случаев зафиксировано не было (0% против 2,67%; p = 0,12) по точному критерию Фишера). Общие показатели ИМТ как непрерывной величины в сравниваемых группах не имели статистически значимых межгрупповых различий и составили 25 [23; 26] кг/м² в Группе I против 25 [23; 26] кг/м² в Группе II

При анализе ИМТ как непрерывной величины статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было (p=0,54): медианные значения и интерквартильные размахи параметров в обеих группах оказались полностью идентичны и составили 25 (23; 26) кг/м² (рисунок 3.13).

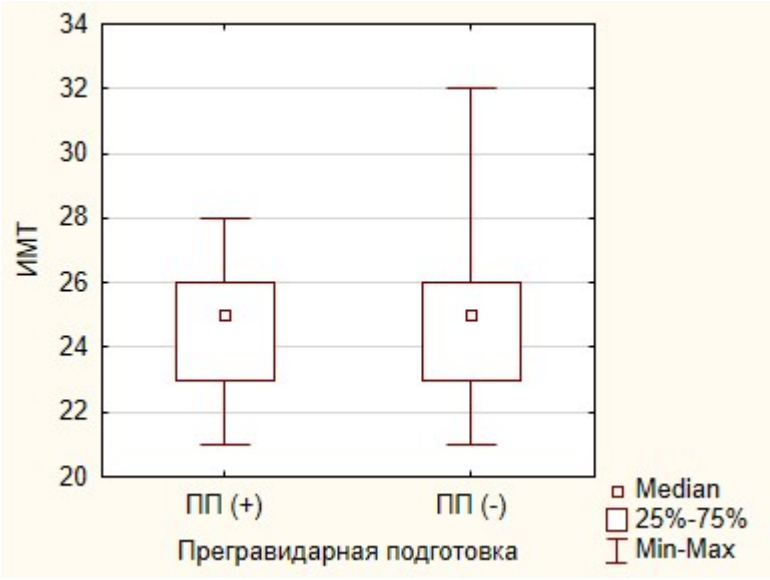


Рисунок 3.13 — ИМТ в группах

Таким образом, экстрагенитальная особенность не показана значимым дискриминатором женщин с высокой и низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, за исключением ИМТ.

3.2.3 Репродуктивный анамнез

Установлено наличие репродуктивного опыта у всех женщин когорты (табица 3.2).

Таблица 3.2.— Особенности репродуктивного опыта

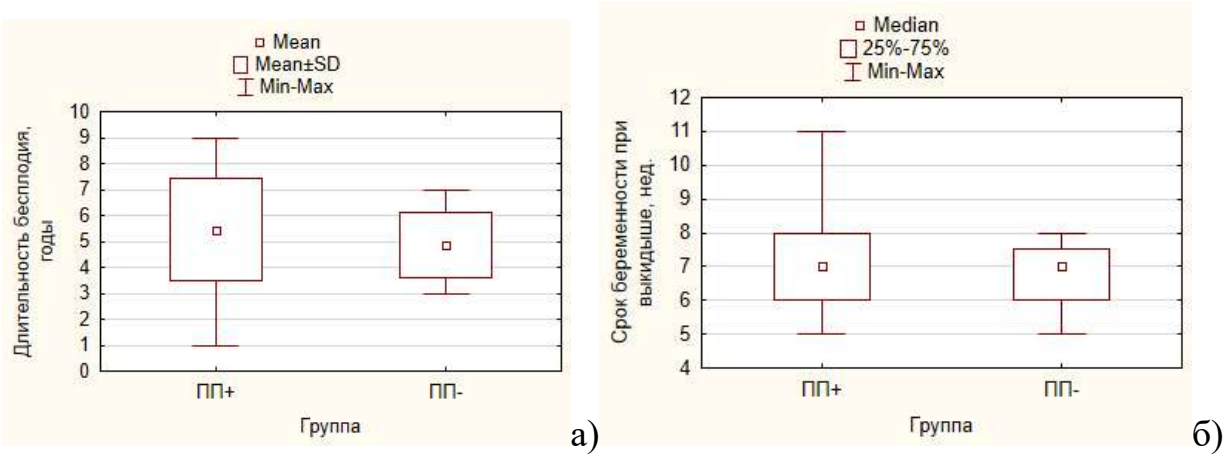
Параметр	Группа I (основная) n=150	Группа II (сравнения) n=150	Значимость различий (p)
	Me [Q1; Q3	Me [Q1; Q3	
Число артифициальных абортов	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,96
Число родов	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,99
Число СВ	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,99
Число неразвивающихся беременностей	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,98

Число абортов и число родов на одну женщину оказалось сопоставимым в обеих группах. Отмечено, что число родов в анамнезе не превышало 1. Рост ММ

во время предыдущей беременности отмечен у сопоставимого числа женщин Группы I и Группы II (18 (12%) женщин и 26 (17,33%) женщин, $\chi 2=1,31$, $p=0,25$). Учитывая отсутствие подробной медицинской документации, не представилось возможным выяснить, был ли это дебют роста ММ, либо сопряженный с беременностью рост.

Число абортов на одну женщину достигало 4. Учитывая представленные ранее данные о контрацепции женщин, становится объяснимым такое количество абортов.

Особое внимание было уделено выявлению бесплодия в анамнезе и оценке его длительности. Бесплодие значимо чаще выявлено в Группе II (20% и 6,67%, $\chi 2=11,54$, $p<0,001$; ОШ=3,5, 95% ДИ 1,64-7,46). Длительность бесплодия была сопоставима в группах, составляла 5,46±1,98 лет в Группе I и 4,86±1,25 лет в Группе II ($p=0,23$) (Рисунок 3.14, а).



а) б)

Рисунок 3.14 — Длительность бесплодия (а) и срок беременности при самопроизвольном выкидыше в анамнезе (б)

Частота СВ у женщин обеих групп была сопоставима ($\chi 2=3,50$, $p=0,06$), и в Группе I составила 14% (n=21), в Группе II – 7,33% (n=11). Число СВ у женщин обеих групп не превышала одного. Срок беременности при СВ был так же сопоставим в Группах I и II (7 [6; 8] нед. и 7 [6; 7,5] нед. $p=0,36$) (Рисунок 3.14, б).

Таким образом, женщин с низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, отличает большая частота бесплодия (ОШ=3,5, 95% ДИ 1,64-7,46), но не его длительность ($p=0,23$).

3.2.4 Гинекологический анамнез

Оценка возраста менархе не выявила значимых межгрупповых различий (таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Возраст менархе и сексуального дебюта, лет

Параметр	Группа I (основная) n=150	Группа II (сравнения) n= 150	Значимость различий (p)
Возраст менархе, лет M±SD	12,38±0,32	12,41±0,29	p=0,40
Возраст полового дебюта, лет M±SD	23,57±1,05	21,16±0,63	p<0,001*

Возраст сексуального дебюта у женщин Группы I оказался значимо более поздним (p<0,001). При оценке контрацептивного анамнеза установлено, что женщины обеих групп в равной степени отдавали предпочтение различным негормональным методам контрацепции (таблица 3.4).

Таблица 3.4 — Особенности контрацептивного анамнеза

Метод	I (основная) Группы n=150		Группа II (сравнения) n= 150		Значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
КОК	33	22	13	8,67	$\chi2$=10,27, p=0,002*
Барьерный (мужской презерватив)	149	99,33	150	100	$\chi2$=0,0, p=1,0
Прерванный половой акт	150	100	150	100	Нет различий
Спермициды	2	1,33	6	4	$\chi2$=1,16, p=0,28
Ритмический метод	88	58,67	96	64	$\chi2$=0,9, p=0,34

Прием КОК показан более характерным для женщин Группы I (ОШ=2,97, 95% ДИ 1,49-5,91). Данный результат свидетельствует о недостаточной грамотности женщин в современных возможностях контроля и регуляции своей репродуктивной функции, либо в устоявшихся негативных стереотипах о

гормональных контрацептивах, особенно закрепившихся в сознании негородских жителей.

У женщины обеих групп с сопоставимой частотой выявлена гинекологическая заболеваемость (таблица 3.5).

Таблица 3.5 — Особенности гинекологического анамнеза

Параметр	Группа I (основная) n=150		Группа II (сравнения) n= 150		Значимость различий (p)
	n	%	N	%	
Воспалительные заболевания органов малого таза	122	81,33	117	78	$\chi2$=0,51, p=0,47
Предменструальный синдром	19	12,67	26	17,33	$\chi2$=1,28, p=0,26
Нарушение менструальной функции	102	68	95	63,33	$\chi2$=1,5, p=0,23
Апоплексия яичников (консервативное лечение)	5	3,33	2	1,33	$\chi2$=1,32, p=0,25
ДДМЖ	108	72	113	75,33	$\chi2$=0,43, p=0,51

Таким образом, единственным отличием женщин с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, показана приверженность к КОК (ОШ=2,97, 95% ДИ 1,49–5,91).

3.2.4.1 Анамнез основного заболевания (миомы матки)

При оценке гинекологической заболеваемости более прицельно изучался анамнез по заболеванию ММ (таблица 3.6).

Таблица 3.6 — Особенности анамнеза женщин с ММ

Критерий	Группа I (n=150)	Группа II (n=150)	Значимость различий (p)
	M± SD	M± SD	
Возраст впервые выявленной ММ, годы	25,91±2,64	26,23±2,65	0,31
Длительность заболевания ММ, годы	3,03±2,66	3,98±2,70	0,002*

Примечание: * – имеется значимость различий

Отмечено, что при диагностике ММ в наиболее раннем возрасте (менее 25 лет) выполнение МЭ минимизировало длительность заболевания ММ (прямая средняя корреляционная связь), что крайне важно в перспективе реализации фертильности.



а)



б)

Рисунок 3.15 — Корреляция длительности ММ и возраста женщины Группы I (а) и II (б)

Женщин группы II отличала бóльшая длительность заболевания ММ (p=0,02), Группу I – максимальное значение (15 лет).



а)



б)

Рисунок 3.16 — Длительность заболевания ММ в группах I (а) и II (б)

Оценены особенности клинической симптоматики ММ (таблица 3.7).

Таблица 3.7. — Клиническая симптоматика ММ

Параметр	Группа I (n=150)		Группа II (n= 150)		Значимость различий ($\chi2$, p)
	n	%	n	%	
Болевой синдром	41	27,33	49	32,67	$\chi2$=0,78, p=0,38
Нарушение функций смежных органов (появление запоров, нарушения мочеиспускания)	15	10	30	20	$\chi2$=5,88, p=0,02*
Нарушение питания миоматозного узла	18	12	17	11,33	$\chi2$=0,03, p=0,86
Нарушение менструальной функции	126	84	87	58	$\chi2$=24,62, p<0,002*

У женщин обеих групп с сопоставимой частотой имелся характерный для ММ болевой синдром, нарушение питания миоматозного узла. Клиническое межгрупповое отличие женщин Группы I определяла большая частота нарушения менструальной функции (ОШ=3,80, 95% ДИ 2,21-6,55), Группы II – нарушения функции соседних органов (ОШ=2,25, 95% ДИ 1,16-4,38).

Таким образом, женщин с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, в гинекологической заболеваемости отличает большая частота нарушения менструальной функции (ОШ=3,80, 95% ДИ 2,21-6,55); не планирующих – бóльшая длительность

заболевания ММ (3,98±2,70 и 3,03±2,66 года, p=0,02) и нарушения функции соседних органов (ОШ=2,25, 95% ДИ 1,16-4,38).

Резюме. Анализ менеджмента сохранения естественной фертильности женщин после лапароскопического органосохраняющего лечения ММ (на примере Краснодарского края) показал его специфику, обозначил «слабые звенья». На фоне поступательного роста числа женщин с ММ, обращающихся за диспансерным наблюдением в ЖК (R^2=0,85), контроль репродуктивной функции женщин с ММ, патогенетическое обоснование антирецидивной терапии, объем хирургического лечения частично согласуются с текущими клиническими рекомендациями, допускается применение препаратов of lable, либо репродуктивные планы женщины не принимаются во внимание.

Обобщен клинико-статистический портрет женщины, с высокой приверженности к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ:

- более молодой возраст (29,05±0,33 лет и 30,19±0,35, p=0,02);
- проживание в городе (ОШ=3,92, 95% ДИ=2,27-6,33);
- полное отсутствие опыта табакокурения (χ2=180,66, p<0,001);
- разведенный статус (ОШ=3,98, 95% ДИ=2,11-7,52);
- предпочтение КОК при контрацепции (ОШ=2,97, 95% ДИ 1,49-5,91);
- большая частота нарушения менструальной функции (ОШ=3,80, 95% ДИ: 2,21-6,55).

Женщин, с низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, отличает:

- большая частота бесплодия (ОШ=3,5, 95% ДИ 1,64-7,46);
- бóльшая длительность заболевания ММ (3,98±2,70 лет и 3,03±2,66 лет, p=0,02) и
- сопряженное с ММ нарушение функции соседних органов (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,16-4,38).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Хирургический (органосохраняющий) этап лечения миомы матки

4.1.1 Характеристика удаленных миоматозных узлов

Удаленные миоматозные узлы имели преимущественно интрамуральную и субсерозную локализацию — выступали снаружи на поверхности матки менее чем наполовину (Тип 5) и более чем наполовину (Тип 6) (Рисунок 4.1), а у части женщин представлены обе локализации.

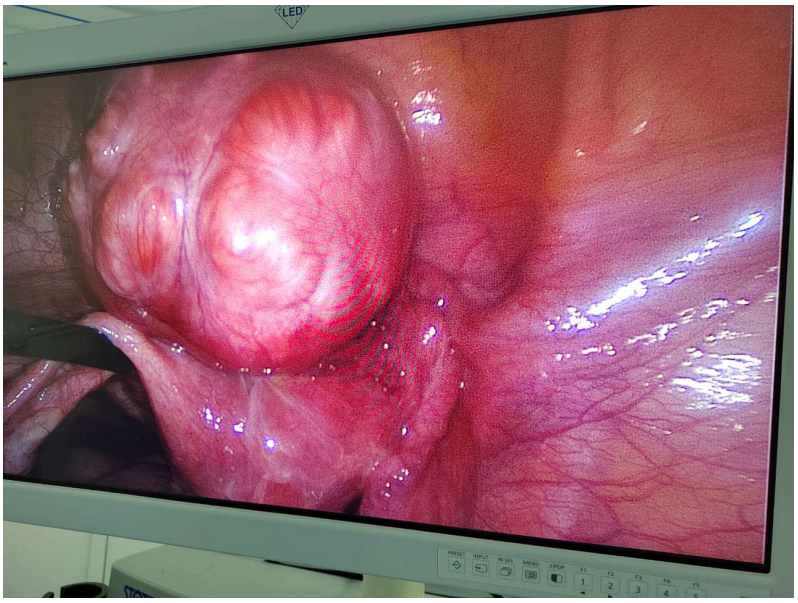


Рисунок 4.1 — Эндоскопическая картина субсерозно-интрамурального миоматозного узла (Тип 5 по FIGO) на этапе до начала энуклеации



Рисунок 4.2 — Преимущественная локализация удаленных миоматозных узлов

При сравнительном анализе структуры топографических типов ММ установлено, что узлы Типа 4 и Типа 7 (по классификации FIGO) в обеих группах характеризовались низкой и статистически сопоставимой частотой встречаемости, не превышающей 16,0% (в группе ПП(+) — 6,67% и 12,67%; в группе ПП(-) — 12,00% и 16,00% соответственно; $p > 0,05$). Тип 5 локализация узла показана более характерной для Группы II ($\chi 2=18,12$, $p<0,001$; ОШ=12,72, 95%ДИ 2,93-55,14). Численность удаленных узлов в Группе I была выше, достигала трех (Рисунок 4.3).

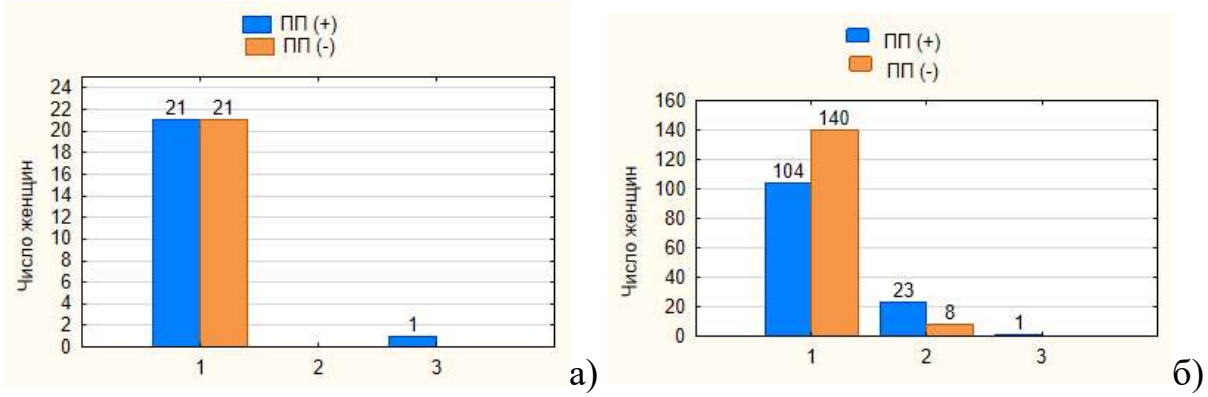


Рисунок 4.3 — Число удаленных миоматозных узлов при локализации Тип 5 (а) и Тип 6 (б)

Не установлено статистической значимости различий в группах числа удаленных миоматозных узлов при их Тип 6 локализации ($\chi2$=0,005, p=0,94). Женщин Группы I отличало значимо большая частота удаления 2 узлов субсерозно-интрамуральной локализации, чем в Группе II ($\chi2$=7,05, p=0,008). Исключительной характеристикой Группы I явилось удаление до 3 узлов Тип 5 и Тип 6 локализации.

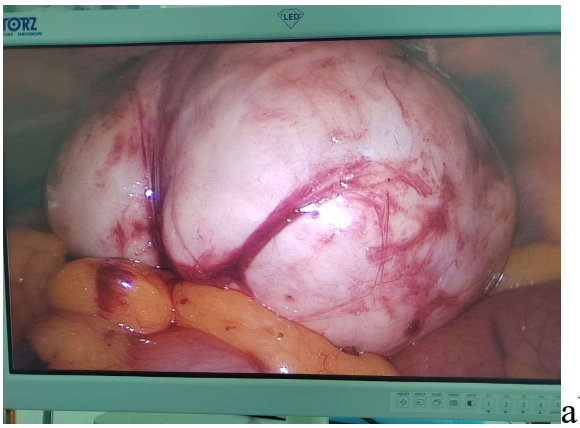
Группа I отличалась значимо большим числом удаленных узлов (p=0,001) вплоть до 5; максимальный размер удаленного узла (p=0,0009) достигал 150 мм (таблица 3.1).

Таблица 3.1 — УЗ-характеристика миоматозных узлов, резидуальных (Тип 4 и Тип 8)

Критерий	Группа I (n=150)	Группа II (n=150)	Значимость различий (p)
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Количество удаленных при МЭ узлов	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,02
Максимальный размер узла, удаленного при МЭ, мм	45 [35; 60]	60 [50; 75]	0,00009
Максимальный размер узла, оставшегося после МЭ, мм	15 [14; 18]	Нет данных	
Количество резидуальных узлов (оставшихся после МЭ)	2 [2; 3]	Нет данных	

Несмотря на то, что медианные значения количества удаленных миоматозных узлов и интерквартильный размах в сравниваемых группах были

идентичны (1; [1; 2]), анализ с применением критерия Манна–Уитни выявил статистически значимые межгрупповые различия (p = 0,02). Данный факт обусловлен характером распределения признака в группах, значимому сдвигу в одной из групп ранговых сумм при сохранении стабильности центральной тенденции (медианы).


а)

б)

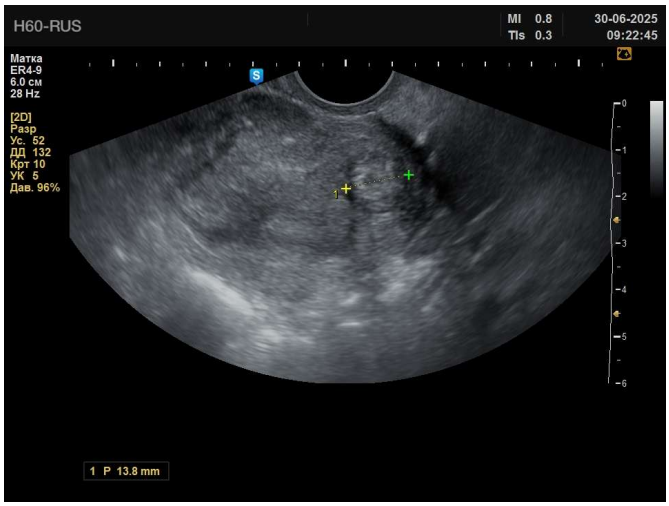


Рисунок 4.4 — Визуализация миоматозных узлов: а) интраоперационная визуализация миоматозного узла типа 7 (по классификации FIGO); б) макропрепарат удаленных миоматозных узлов; в) эхограмма матки (трансвагинальное сканирование). Резидуальный миоматозный узел (указан маркерами), размер 13,8 мм. Структура образования гетерогенная

Не удаленными остались от 1 до 5 миоматозных узлов по причине мелкого размера (11 мм) или их перешеечной локализации.

Нами была оценена длина рубца после МЭ по отношению к диаметру удаленного узла (%) (Рисунок 4.5).

Протяженность разреза миометрия при МЭ (Типы 4–6) коррелирует с глубиной инвазии узла, однако в среднем не превышает диаметр образования более чем в два раза (133,33 [125; 141,67] %). Наиболее травматичным в плане длины разреза является удаление узла Типа 4 (150 [141,67; 156,25] %). В сравнении с ними, доступ к узлам Типа 5 и Типа 6 требует значительно меньшей длины рассечения тканей – соответственно 133,33 [125; 136,36] % (p=0,002) и 126,14 [125; 133,33] % (p=0,0006), что подчеркивает преимущество поверхностной локализации для сохранения целостности стенки матки (таблица 4.2).

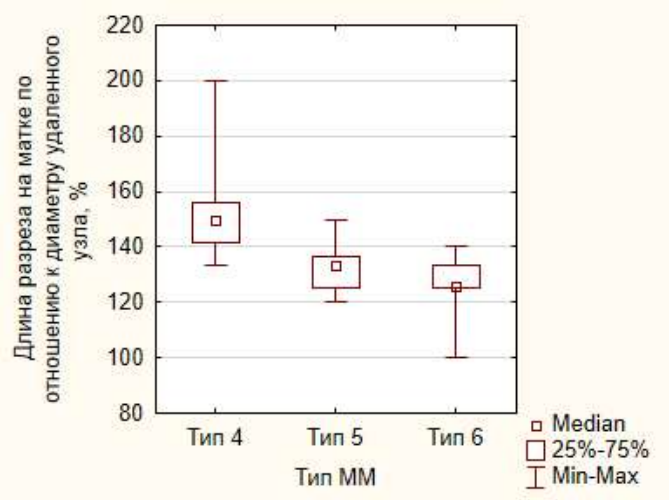


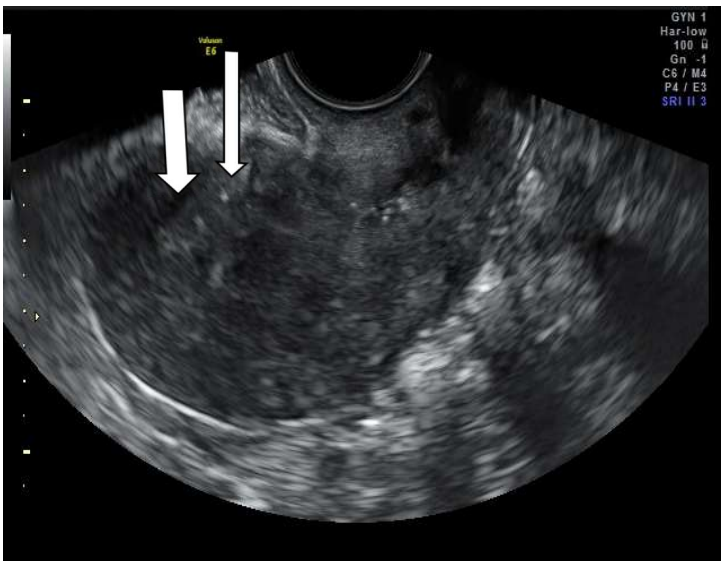
Рисунок 4.5 — Длина разреза на матке после МЭ по отношению к диаметру удаленного узла (%) при различной локализации ММ

Таблица 4.2 — Значимость различий (p) доли длины разреза на матке по отношению к удаленному миоматозному узлу различной локализации

M±SD, Min-max (%)	Тип 4	Тип 5	Тип 6
Тип 4 150 [141,67; 156,25]		p=0,002	p=0,0006
Тип 5 133,33 [125; 136,36]	p=0,002		p=0,17
Тип 6 126,14 [125; 133,33]	p=0,0006	p=0,17	

Отношение длины разреза на матке после МЭ к диаметру узлов при ММ Типов 5 и 6 оказалось сопоставимым (p=0,17).

Рубец на матке после МЭ являлся неизбежным приобретением женщины после хирургического лечения ММ (Рисунок 4.6).



а)



б)

Рисунок 4.6 — УЗИ рубца на матке после миомэктомии: а) по передней стенке матки в средней трети визуализируется область рубца после миомэктомии в виде втяжения наружного контура миометрия, единичных точечных гиперэхогенных включений в миометрий; б) по задней стенке и по левой боковой визуализируется рубец после миомэктомии в виде точечных гиперэхогенных включений, анэхогенного образования по наружному контуру

Таким образом, дана детальная характеристика миоматозных узлов, удаленных в ходе органосохраняющего лечения ММ. В структуре показаний превалирует интрамурально-субсерозная локализация ММ – более чем в 85% случаев диагностирована локализация Типа 5. Протяженность разреза миометрия при МЭ (Типы 4–6) напрямую коррелирует с глубиной погружения ММ. В среднем длина хирургического доступа составляла 133,33% [125; 141,67] от диаметра удаленного узла. Наибольшей относительной травматичностью характеризуется

удаление интрамуральных узлов Типа 4, при котором длина разреза достигала 150% [141, 67; 156, 25] от размера образования. В сравнении с ними, доступ к узлам Типа 5 и Типа 6 требует значительно меньших масштабов рассечения тканей: протяженность шва составляла соответственно 133,33% [125; 136, 36] и 126,14% [125; 133, 33] от диаметра миомы (p = 0,002 и p = 0,0006 в сравнении с Типом 4). Это подчеркивает анатомическое преимущество более поверхностной локализации опухоли для сохранения целостности стенки матки, при этом относительные размеры разрезов при Типах 5 и 6 статистически сопоставимы между собой (p = 0,17). Использование персонализированной ПП ассоциировано со значимо большей частотой энуклеации двух и более узлов субсерозно-интрамуральной локализации (p = 0,008), включая одновременное удаление до 3 узлов Типов 5 и 6, при общей медиане количества удаленных узлов 1 [1; 2] (p = 0,02). При этом тактика осознанного невмешательства в отношении резидуальных узлов (Типы 4 и 8) обусловлена их мелким размером с медианой 15 [14; 18] мм. В свою очередь, традиционный подход чаще ассоциировался с энуклеацией единичных, но более крупных миоматозных очагов, медиана максимального размера которых составляла 60 [50; 75] мм (вплоть до 150 мм) (p = 0,00009).

4.1.2 Микробный состав ложа миоматозного узла

Установлена структура микробиоты ложа миоматозного узла (рисунок 4.7).

Микрофлора отсутствовала только у 16% женщин Группы I. У наибольшего количества женщин выявлялся один (27,73%) или два (37,73%) возбудителя. Количество женщин, у которых в миоматозных узлах было выявлено три возбудителя было соизмеримо с теми, у кого возбудитель не был идентифицирован (14,67 и 16%). Не исключалось выделение четырех микроорганизмов (4,67%, n=7).

Микробиоту миоматозных узлов представили 6 видов микроорганизмов: Peptococcus sp., Pepto-streptococcus sp., Bacteroides sp., Fusobacterium sp., Eubacterium sp. и E. coli (Таблица 4.3).

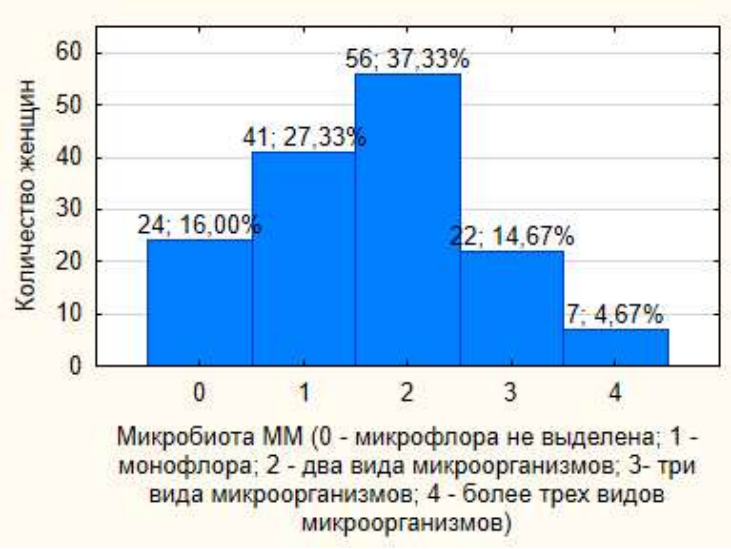


Рисунок 4.7 — Количество микроорганизмов, выделенных из миоматозного узла

Таблица 4.3 — Распределение выделенных микроорганизмов ложа удаленного миоматозного узла в зависимости от вида культуры

Вид микроорганизма	Один (n=41)	Два (n=56)	Три (n=22)	Четыре и более (n=7)	Всего (N=150)
Peptococcus sp.	21 (51,2%)	27 (48,2%)	9 (40,9%)	2 (28,6%)	59 (39,3%)
Peptostreptococcus sp.	16 (39,0%)	24 (42,9%)	8 (36,4%)	1 (14,3%)	49 (32,7%)
Bacteroides sp.	2 (4,9%)	2 (3,6%)	2 (9,1%)	1 (14,3%)	7 (4,7%)
Eubacterium sp.	1 (2,4%)	2 (3,6%)	2 (9,1%)	2 (28,6%)	7 (4,7%)
Fusobacterium sp.	1 (2,4%)	1 (1,8%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)
E. coli	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (0,7%)
Итого штаммов	41 (100%)	56 (100%)	22 (100%)	7 (100%)	126 (84,1%)*

Примечание: * процент общего числа изученных микроорганизмов (N=150).

Наиболее часто выявлялись *Peptococcus sp.* и *Pepto-streptococcus sp.* (рисунок 4.8).

Анализ видового состава микрофлоры в Группе I показал отсутствие микрофлоры только у 16% женщин, выявил доминирование в структуре микробиоты ложа миоматозного узла грамположительных анаэробных кокков. Наиболее часто во всех группах выделялись представители рода Peptococcus sp. (39,3%) и Peptostreptococcus sp. (32,7%), суммарная доля которых составила более 70% от общего числа изолятов.

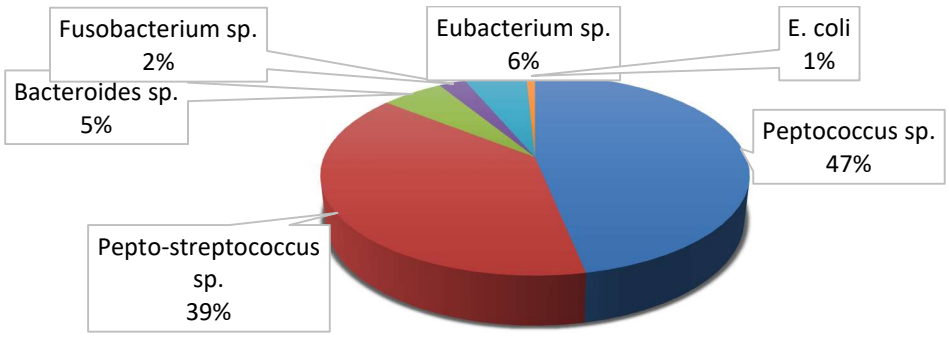


Рисунок 4.8 — Структура микроорганизмов ложа миоматозного узла

При изучении характера микробных ассоциаций установлены следующие закономерности. В структуре (n=41) доминировали *Peptococcus sp.* (51,2%) и *Peptostreptococcus sp.* (39,0%). На долю остальных микроорганизмов (*Bacteroides sp., Eubacterium sp., Fusobacterium sp.*) суммарно пришлось менее 10%, что указывает на высокую патогенную значимость пептококков при моноинфекции. С увеличением количества микробных ассоциаций (два и более микроорганизма) (n=85) наблюдалось расширение видового спектра. В двухкомпонентных ассоциациях (n=56) сохранялось лидерство анаэробных кокков (совокупно 91,1%); в трехкомпонентных и более сложных ассоциациях (n=29) отмечено возрастание роли *Eubacterium sp.* (до 28,6% в сложных микстах) и появление факультативно-анаэробных грамотрицательных палочек (*E. coli* – 14,3% в группе из 4-х и более микроорганизмов). Хотя *E. coli* была выделена лишь в единичном случае (0,7%) у пациентки с интрамурально-субсерозной локализацией миоматозного узла.

Редкие изоляты – *Bacteroides sp. и Fusobacterium sp.* – встречались со стабильно низкой частотой (от 1,8% до 9,1% в разных группах), не имея выраженной тенденции к преобладанию в каких-либо типах ассоциаций.

Несмотря на то, что в большинстве наблюдений определялся минимальный титр микроорганизмов ($10^{1\text{-}3}$КОЕ), клинико-лабораторный анализ потребовал коррекции тактики ведения больных. Согласно экспертному заключению клинического фармаколога, 34,0% женщин (n=51) нуждались в назначении специфической антибактериальной терапии.

Таким образом, микробиота ложа удаленного миоматозного узла характеризуется преобладанием анаэробной флоры с ведущей ролью пептококков.

Усложнение состава микробных ассоциаций сопровождается включением в их состав эубактерий и типичных представителей кишечной группы (*E. coli*), что может свидетельствовать о более тяжелом течении инфекционного процесса при полимикробном инфицировании. Полученные данные подчеркивают значимость интраоперационного забора материала из ложа удаленного узла для идентификации микробиоты. Отказ от данного этапа обследования при МЭ сопряжен с риском недооценки инфекционного фактора и возможным развитием послеоперационных осложнений, что подтверждается необходимостью антибактериальной поддержки у каждой третьей пациентки в исследуемой группе.

4.1.3 Гистологическое исследование миомы матки

При изучении патоморфологических особенностей удаленных миоматозных узлов у пациенток, проходящих прегравидарную подготовку (ПП+), были верифицированы два основных гистотипа опухоли (Рисунок 4.9).

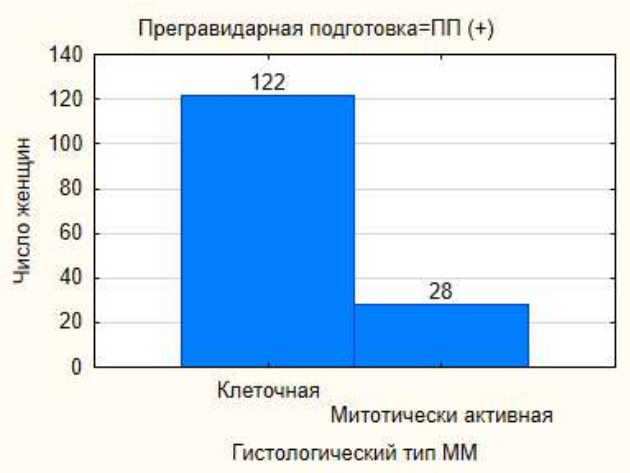


Рисунок 4.9 — Распределение пациенток по гистологическому типу миомы матки (n=150)

Клеточный гистотип ММ являлся наиболее распространенным и был выявлен в 81,3% случаев (n=122). Данный вариант (рисунок 4.10) характеризовался выраженным увеличением числа клеточных элементов на единицу площади по сравнению с окружающим интактным миометрием. При гиперклеточных формах лейомиоциты располагались диффузно (преимущественно в центральных отделах

узла) или формировали пучки (на периферии). Отмечалось наличие развитой сосудистой сети, представленной толстостенными сосудами и капиллярами. Клетки обладали скудной цитоплазмой, типичным строением ядер при полном отсутствии признаков атипии и крайне редких фигурах митозов. В ряде наблюдений высокая плотность клеток имитировала стромальную опухоль эндометрия, что требовало тщательного изучения границ узла, которые зачастую были нечеткими и сливались с окружающим миометрием.

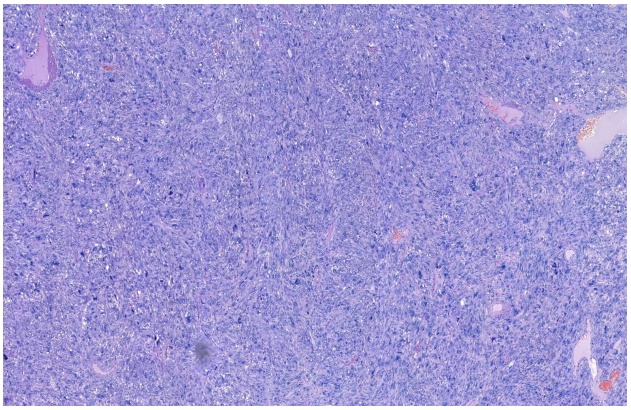


Рисунок 4. 10 — Клеточный вариант лейомиомы матки (выраженная гиперклеточность паренхимы узла). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Гиперклеточная лейомиома имитировала стромальную опухоль эндометрия. При высококлеточных миомах опухолевые клетки были расположены диффузно (часто в центре) или в виде пучков (на периферии). Определялась общая сеть толстостенных сосудов и капилляров. Клетки имели скудную цитоплазму, отсутствие ядерной атипии и редкие митозы. Граница была нечеткой и сливалась с окружающим миометрием. Не исключалось наличие участков нормоклеточной лейомиомы.

Митотически активная лейомиома (Рисунок 4.11) была верифицирована у 18,7% (n=28) пациенток.

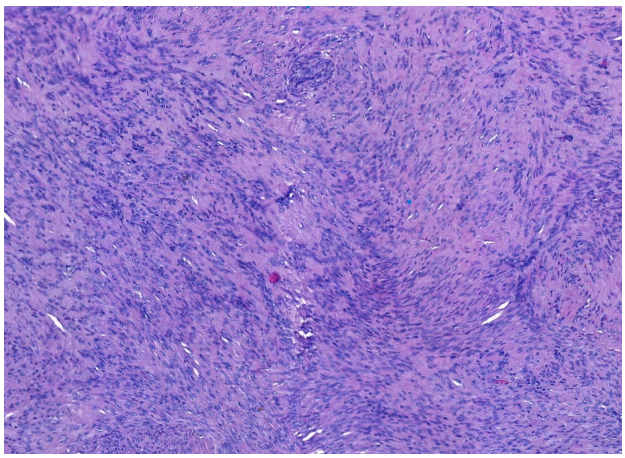


Рисунок 4.11 — Митотически активная лейомиома матки (фигуры митозов в поле зрения). *Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400*

Ключевым диагностическим критерием митотически активной ММ являлось обнаружение более 10 митотических фигур в 10 полях зрения при увеличении х400. Несмотря на высокую пролиферативную активность, в исследуемых образцах полностью отсутствовали признаки цитологической атипии и зоны коагуляционного некроза опухолевых клеток. Данный гистотип чаще ассоциировался с подслизистой локализацией узлов и анамнестическими указаниями на проводимую гормональную терапию. В случаях выявления гиперклеточности и очагового полиморфизма ядер («причудливые ядра») проводилась расширенная дифференциальная диагностика для исключения лейомиосаркомы матки.

Таким образом, структура миомы матки у женщин репродуктивного возраста в подавляющем большинстве случаев (81,3%) представлена клеточным гистотипом. Однако наличие митотически активных форм почти в каждом пятом наблюдении (18,7%) обосновывает необходимость персонализированного подхода к послеоперационному ведению и антирецидивной терапии.

4.1.4 Иммуногистохимические исследования

Особенности экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67.

Изучение экспрессии маркера Ki-67 отразило суммарный уровень пролиферации клеток в ткани миоматозных узлов. В ходе исследования

установлено, что повышение интенсивности экспрессии Ki-67 было зафиксировано лишь у 20,0% (n=30) обследованных женщин (Рисунок 4.12).

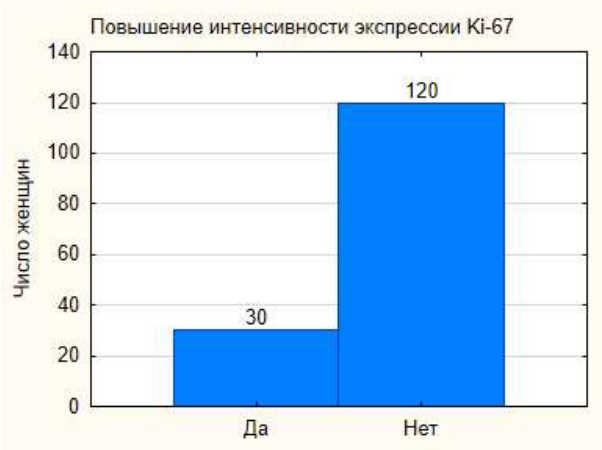


Рисунок 4.12 — Распределение пациенток по признаку повышения пролиферативной активности лейомиоцитов (экспрессия Ki-67, n=150)

У большинства пациенток – 80,0% (n=120) – уровень пролиферативной активности оставался в пределах базовых значений, что свидетельствовало об умеренном пролиферативном потенциале большинства узлов.

На микрофотографиях ниже представлен уровень пролиферативной активности в ткани ММ (индекс Ki-67) (рисунок 4.13).

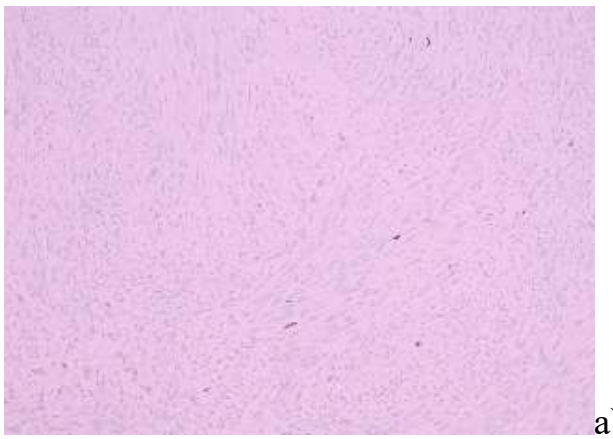
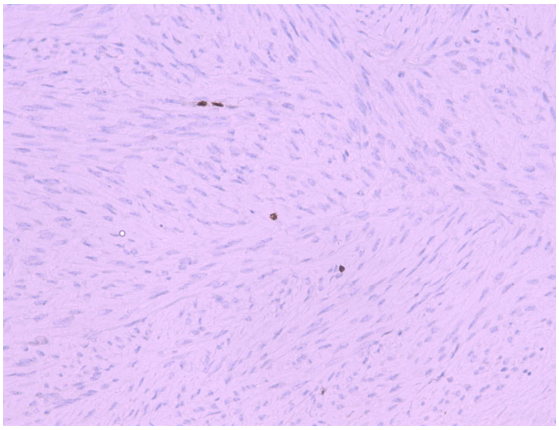

а)

б)

Рисунок 4.13 — Уровень пролиферативной активности в ткани ММ (индекс Ki-67): а) низкий уровень (индекс Ki-67 – 0,1%); визуализируются единичные ядра лейомиоцитов с позитивной иммуногистохимической реакцией (коричневое окрашивание). Иммунопероксидазный метод, окраска DAB-гематоксилин. Ув. ×100; б) умеренный уровень (индекс Ki-67 – 10–12%); визуализируется отчетливое ядерное окрашивание в значительном количестве лейомиоцитов, формирующих очаги активной пролиферации. Иммунопероксидазный метод, окраска DAB-гематоксилин. Ув. ×200

Сопоставление обеих микрофотографий 4.13а и 4.13б демонстрирует вариабельность пролиферативного потенциала ММ от состояния биологического покоя (0,1%) до активной пролиферации (10–12%), что требует дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток

Экспрессия белка p53 в лейомиоцитах выявлена только у 6,67% (n=10) женщин (Рисунок 4.14).



Рисунок 4.14 — Распределение пациенток по признаку повышения интенсивности экспрессии белка p53

На микрофотографиях продемонстрирован уровень экспрессии белка p53 в лейомиоцитах.

При ИГХ исследовании миоматозных узлов оценивалась экспрессия маркера апоптоза и клеточного цикла – белка p53.

В большинстве исследуемых образцов регистрировалась слабая (низкая) ядерная реакция (рисунок 4.15), что свидетельствует о сохранности механизмов контроля клеточного цикла в данных локусах. Наряду с этим, в ряде наблюдений отмечалась умеренная (положительная) экспрессия p53. Увеличение доли p53-положительных лейомиоцитов может указывать на инициацию процессов повреждения ДНК и активацию механизмов апоптоза, либо, напротив, на накопление мутантного белка, что характерно для активно пролиферирующих узлов ММ.

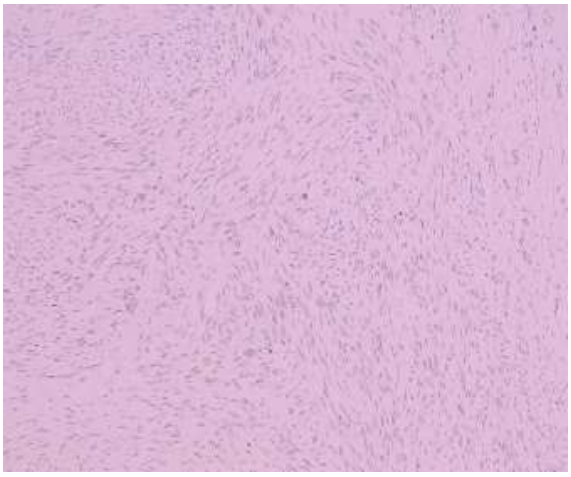


Рисунок 4.15 — Экспрессия белка p53 в лейомиоцитах (иммуногистохимическое исследование): низкий уровень экспрессии белка. Иммунопероксидазный метод, докраска DAB-гематоксилин. Ув. ×100

При оценке апоптотической активности в ткани лейомиомы матки особое внимание было уделено экспрессии белка Bcl-2, являющегося ключевым ингибитором программируемой клеточной гибели. В ходе исследования установлено, что повышение интенсивности экспрессии Bcl-2 было верифицировано практически у каждой второй пациентки и составило 48,0% (n=72) от общего объема выборки (рисунок 4.16). У оставшихся 52,0% (n=78) женщин уровень экспрессии маркера соответствовал базовым значениям или был низким.



Рисунок 4.16 — Экспрессия Bsl-2

Высокая частота встречаемости гиперэкспрессии Bcl-2 свидетельствует о значительном угнетении процессов апоптоза в миоматозных узлах у значительной части обследованных женщин. В сочетании с ранее полученными данными о высокой рецепторной активности к прогестерону (86,0%) это формирует благоприятные условия для автономного роста опухоли.

На микрофотографиях представлена экспрессия белка Bsl-2 в лейомиоцитах.

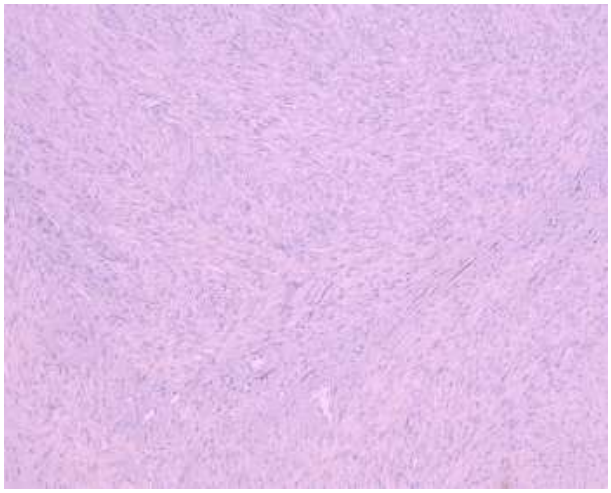
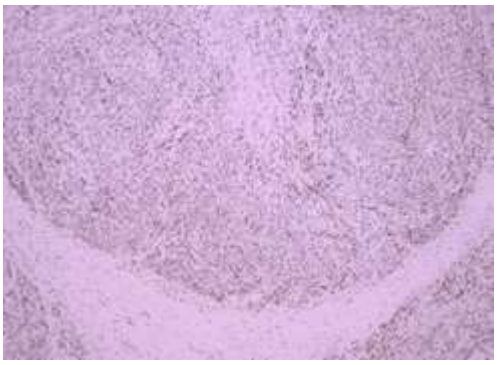


Рисунок 4.17 — Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 в лейомиоцитах: слабая цитоплазматическая экспрессия маркера. Иммунопероксидазный метод, окраска DAB-гематоксилин. Ув. ×100

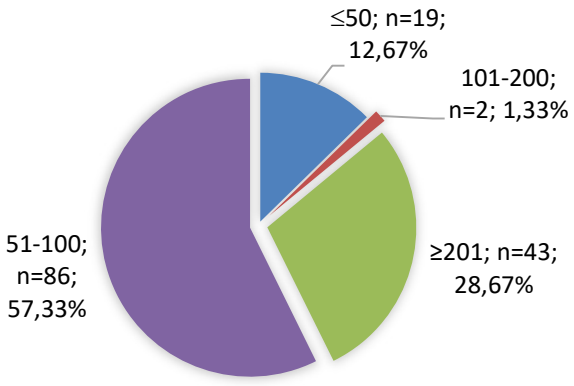
В ряде наблюдений отмечалось слабое диффузное окрашивание цитоплазмы лейомиоцитов (рисунок 4.17), что указывает на сохранение баланса между пролиферацией и апоптозом. Однако большинство исследуемых образцов

соответствовали интенсивной экспрессии Bcl-2. Продукт иммуногистохимической реакции в виде насыщенного коричневого окрашивания визуализировался в цитоплазме подавляющего большинства гладкомышечных клеток. Подобная гиперэкспрессия Bcl-2 свидетельствует о блокаде механизмов апоптоза, что в сочетании с высокой рецепторной активностью к прогестерону (ранее представленные данные) обеспечивает неуклонный рост миоматозных узлов за счет увеличения продолжительности жизни клеток.

Оценка экспрессии прогестероновых рецепторов в лейомиоцитах отражена на рисунке 4.18.



а)



б)

Рисунок 4.18 — Экспрессия рецепторов прогестерона в клетках миомы матки:
а) диффузная экспрессия (иммуногистохимическое исследование, иммунопероксидазный метод, окраска DAB-гематоксилин. Ув.: ×50);
б) частота различной интенсивности экспрессии в лейомиоцитах

При анализе структуры распределения пациентов по интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона в лейомиоцитах было установлено, что более чем в половине случаев (57,33%; n=86) значения соответствовали диапазоне H-score от 51 до 100. Вторым по численности стал диапазон значений более 201,

который был зафиксирован у 28,67% (n=43) женщин. Относительно небольшую долю составили пациенты с минимальными показателями (до 50) – 12,67% (n=19). Крайне редко (1,33%; n=2) регистрировались значения в интервале от 101 до 200. Очевидно, что распределение носило неоднородный характер с четко выраженным акцентом на средние (51–100) и высокие (>201) показатели H-score, что в совокупности охватывало 86,0% всей клинической группы. Столь весомая доля высоких показателей интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона в лейомиоцитах свидетельствует о реальных рисках стремительного роста ММ при гиперпрогестеронемии во время беременности.

4.2 Фармакологический этап

4.2.1 Структура антирецидивной терапии

Выбор антирецидивной терапии принципиально различал группы сравнения (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 — Структура антирецидивной терапии

Антирецидивный препарат	Группа I (n=150)		Группа II (n=43)		Значимость различий ($\chi2$, p)
	n	%	n	%	
Антигестаген	87	58	20	46,51	$\chi2$=1,79, p=0,18
Агонисты ГЛ	19	12,67	1	2,33	$\chi2$=3,85, p=0,05
СМРП	44	29,33	0	0	$\chi2$=16,34, p<0,001
КОК	0	0	16	37,21	$\chi2$=60,86, p<0,001
Гестагены	0	0	3	6,98	$\chi2$=10,63, p=0,002
Нет данных	0	0	3	6,98	$\chi2$=10,63, p=0,002

Примечание: ГЛ – гонадолиберинов; КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Антирецидивная терапия сразу после МЭ была назначена абсолютному числу женщин Группы I, а в Группе II – только 43 женщинам (100% и 28,67%, $\chi2=166.32$, $p<0,001$). Анализ сопряженности приема конкретного антирецидивного препарата с группой был затруднен, т.к. общность и сопоставимость частоты фармакотерапии определяли два препарата – антигестаген ($\chi2=1,79$, $p=0,18$) и агонисты-ГЛ ($\chi2=3,85$, $p=0,05$). Принципиальным отличием антирецидивной терапии женщин Группы II явилось игнорирование улипристала ацетата ($\chi2=16,34$, $p<0,001$), выбор не менее чем у 44,19% женщин терапии of label (гестагены (6,98%, $\chi2=10,63$, $p=0,002$), КОК (37,21%, $\chi2=60,86$, $p<0,001$).

Соответствие выбора антирецидивной терапии результатам морфологического и иммунногистохимического исследований представлен в Таблице 4.5.

Таким образом, персонализированная прегравидарная подготовка после органосохраняющего лечения матки отличается назначением патогенетически обоснованной фармакотерапии ($\chi2=166,32$, $p<0,001$). ИГХ-исследование позволяет сделать выбор в пользу антигестагена при умеренно выраженной экспрессии белка p53 и агонистов гонадолиберина при интенсивной экспрессии Bcl-2 в лейомиоцитах.

Таблица 4.5 — Соответствие антирецидивной терапии результатам гистологического и иммунногистохимического исследований удаленных миоматозный узлов (n=150)

Интенсивность экспрессии маркеров			Ведущий гистотип ММ	Интенсивность экспрессии рецепторов прогестерона (H-score), баллы	Абс. число (%)	Антирецидивная терапия
p53	Bcl-2	Ki-67				
-	> 25–50%	>10–15%	Митотически активный	<50	3 (2,0%)	Агонисты-ГЛ
-	-	>10–15%	Митотически активный		1 (0,7%)	
-	> 25–50%	-	Митотически активный		7 (4,7%)	
-	-	-	Митотически активный		6 (4,0%)	
>10–15%	> 25–50%	-	Митотически активный		1 (0,7%)	
-	> 25–50%	-	Клеточный		1 (0,7%)	
≤10%	-	-	Клеточный	101–200	1 (0,7%)	Антигестаген
-	≤25%	-	Клеточный	51–100	22 (14,7%)	
-	-	-	Клеточный		35 (23,3%)	
-	-	>10–15%	Клеточный		3 (2,0%)	
-	≤25%	>10–15%	Клеточный		13 (8,7%)	
-	-	-	Митотически активный		6 (4,0%)	
-	-	>10–15%	Митотически активный		2 (1,3%)	
≤10%	≤25%	>10–15%	Клеточный		1 (0,7%)	
≤10%	≤25%	-	Клеточный		3 (2,0%)	
≤10%	-	-	Митотически активный		1 (0,7%)	
-	-	-	Клеточный		1 (0,7%)	
-	≤25%	-	Клеточный	≥201	13 (8,7%)	СМРП
≤10%	-	-	Клеточный		1 (0,7%)	
≤10%	≤25%	-	Клеточный		2 (1,3%)	
-	-	-	Клеточный		19 (12,7%)	
-	≤25%	-	Митотически активный		1 (0,7%)	
-	≤25%	>10–15%	Клеточный		5 (3,3%)	
-	-	>10–15%	Клеточный		2 (1,3%)	

Примечание: «-» – отрицательная экспрессия (для Ki67 – 0-0,1%; для p53 и Bcl-2 – 0%); «+» – положительный (для Ki67 – до 9%; для p53 и Bcl-2 – до 5%).

4.2.2 Динамика наличия, количества и размера резидуальных не удалённых миоматозных узлов

Оценена динамика наличия, количества и размера резидуальных (мелких, не удалённых) миоматозных узлов. Данные представилось получить только у женщин Группы I. Интересовал возможный рост ММ или появление новых узлов (рисунок 4.19).

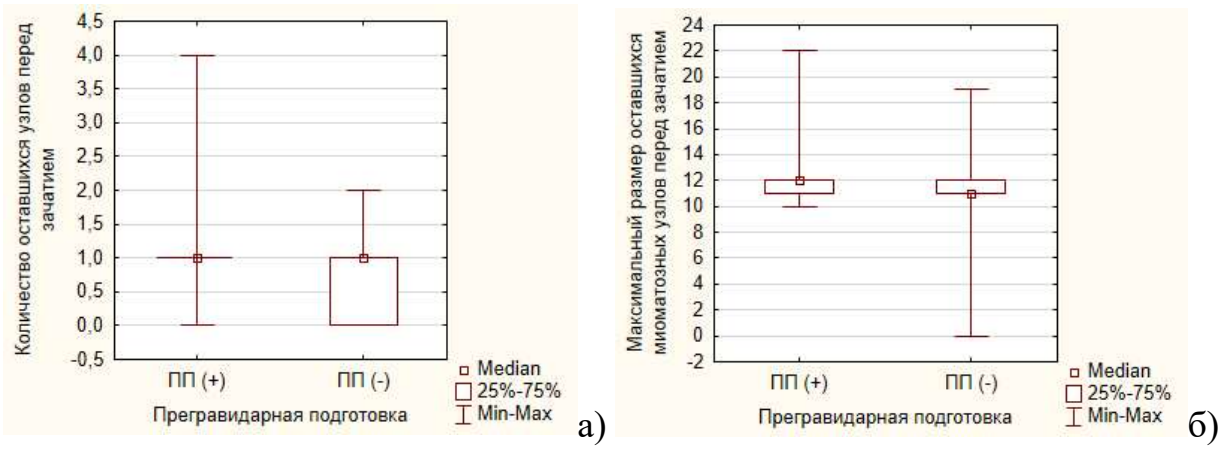


Рисунок 4.19 — Количественная характеристика резидуального статуса миометрия перед зачатием после лапароскопической миомэктомии: а — количество оставшихся миоматозных узлов; б — максимальный размер оставшихся миоматозных узлов, мм. Примечание: * – указанные ультразвуковые параметры в Группе II регистрировались непосредственно на ранних сроках гестации, являются гипотетическими для прегравидарного периода

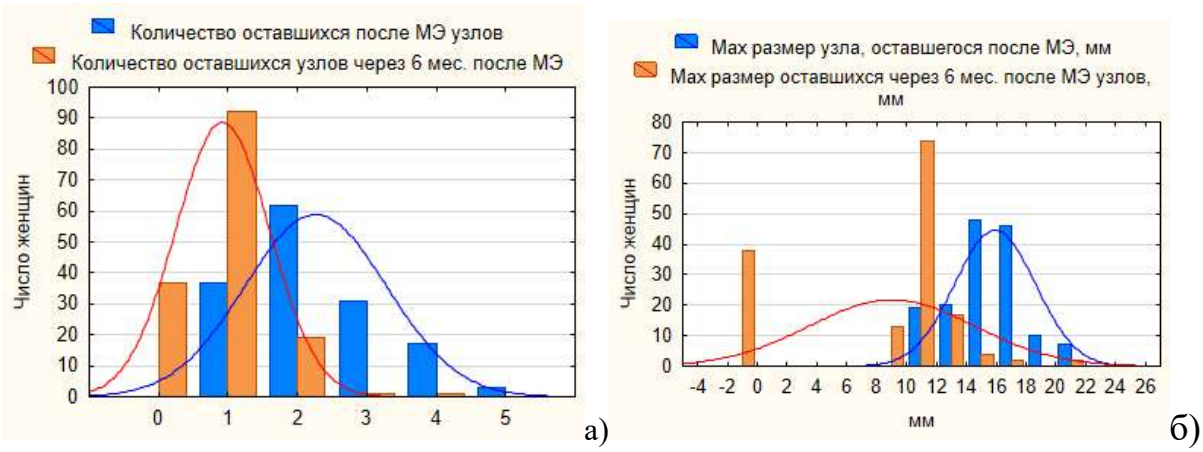
При сравнительном анализе ультразвуковых характеристик матки перед наступлением гестации (для Группы I) и на малых сроках беременности (для Группы II) была зафиксирована статистическая однородность групп по количеству (1 [1; 1] в группе ПП(+) против 1 [0; 1] в группе ПП(-); p = 0,44) и их максимальному размеру (1 [1; 1] в группе ПП(+) против 1 [0; 1] в группе ПП(-); p = 0,44), которая носит исключительно формальный характер и вступает в глубокое противоречие с клинической реальностью. Детальный анализ структуры распределения признаков (Box-and-Whisker plot) выявил следующие полярные различия. В группе II (ПП-) нижняя граница разброса (Min-Max) по обоим признакам строго соответствует **абсолютному нолю**. Это скорее предполагает избыточный хирургический

радикализм на этапе лапароскопии, стремление к тотальной «зачистке» миометрия от мельчайших миоматозных узлов и формирование такого же количество рубцов на матке. В группе персонализированной подготовки (ПП+) минимальная граница размеров резидуальных узлов четко зафиксирована на уровне **10–12 мм**, медиана стабильно удерживается на отметке 1 [1; 1], а максимальный разброс достигает 4 локусов. Это доказывает реализацию прецизионной, бережной хирургической тактики, при которой мелкие интерстициальные узлы сознательно не подвергались энуклеации, а их пролиферативный потенциал в последующем подавлен антирецидивной терапией и КОК.

Таким образом, формальное равенство средних рангов по Манну-Уитни маскирует диаметрально противоположный морфофункциональный статус органа. Биологической ценой хирургической "зачистки" в группе уклонения явилась тяжелая ятрогенная дезорганизация миометрия, которая в условиях отсутствия преконцепционной санации обширного биотопа и контроля коллагеногенеза привела к акушерским катастрофам. Напротив, сохранение мелких резидуальных узлов при условии выполнения полного протокола разработанного нами алгоритма (группа ПП+) обеспечило формирование полноценного анатомического рубца, доказав, что ключевой угрозой для гестации является **не резидуальный статус опухоли, а мультирубцовая ятрогенная компрометация стенки матки**.

Учитывая, что включение пациенток Группы II в исследование осуществлялось на ранних этапах гестации, данные параметры с высокой долей вероятности отражают исходный прегравидарный статус ММ, но их ретроспективная экстраполяция на прегравидарный период носит характер научно обоснованного предположения.

Спустя 3 месяца после завершения антирецидивной терапии число резидуальных миоматозных узлов в Группе I значимо уменьшилось, вплоть до полного исчезновения части из них (с 2 [2; 3] до 1 [1; 1], $p<0,001$). Опасение роста резидуальных миоматозных узлов на фоне последующего приема КОК не оправдалось (рисунок 4.20).



а) б)

Рисунок 4.20 — Максимальные количество (а) и размеры (б) резидуальных миоматозных узлов через 6 мес. после МЭ

Размеры резидуальных узлов значительно уменьшились: с 15 [14;18] мм до 12 [11;12] мм ($p<0,001$).

Аналогичная оценка произведена в Группе I с учетом выбора антирецидивного препарата (таблица 4.6). Выбор антигестагена был основным при наибольшем количестве резидуальных узлов, превышающим таковое после терапии и СМРП (2 [2; 3] против 2 [1; 2], $p=0,03$). По завершении антирецидивной терапии данное отличие сохранялось, однако наиболее значимое уменьшение числа резидуальных узлов ($p<0,001$) отмечено именно для антигестагена и СМРП. Антирецидивная терапия, независимо от препарата, и курс приема КОК ознаменовались значимым уменьшением ($p < 0,001$) максимального размера резидуальных миоматозных узлов в сравнении с их размерами после МЭ. Наибольший эффект достигался использованием СМРП. Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед условно фертильным циклом после всех видов терапии стабилизировался на уровне безопасных значений (не превышая 12–13 мм), однако именно прием СМРП характеризовался их наименьшим размером — 11 [11; 13] мм, значимо меньшим в сравнении с эффектом антигестагена ($p = 0,04$).

Таблица 4.6 — Динамика УЗ-признаков ММ после МЭ после различных видов антирецидивной терапии

Показатель	№	Антигестаген	Агонисты-ГЛ	СМРП	Значимость различий (p)
		1	2	3	
		Me [Q1; Q3]			
Количество удаленных миоматозных узлов	1	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	p1-2=0,40 p1-3=0,58 p2-3=0,054
Максимальный размер удаленного миоматозного узла, мм	2	45 [35; 60]	45 [35; 60]	45 [40; 65]	p1-2=0,62 p1-3=0,42 p2-3=0,96
Количество резидуальных после миомэктомии узлов	3	2 [2; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 2]	p1-2=0,11 p1-3=0,03∗ p2-3=0,93
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	4	15 [15; 18]	15 [13; 18]	15 [14; 17]	p1-2=0,57 p1-3=0,41 p2-3=0,95
Количество резидуальных узлов по завершении антирецидивной терапии	5	1 [1; 1]# p3-5<0,001	1 [0;1]# p=0,0005	1 [0;1]# p<0,001	p1-2=0,31 p1-3=0,01∗ p2-3=0,53
Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед отменой КОК, мм	6	12 [11; 12]# p4-6<0,001	11 [11; 13]# p=0,00004	11 [11; 13] # p<0,001	p1-2=0,25 p1-3=0,04∗ p2-3=0,74

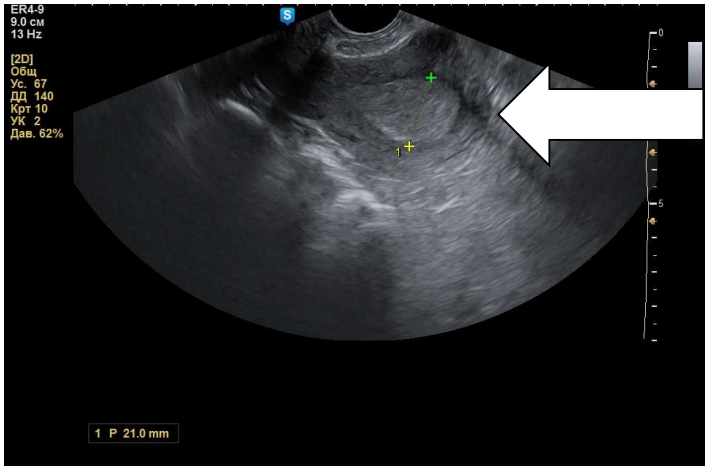
Примечание: ∗ – значимость различий у женщин с различным видом антирецидивной терапии; # – значимость различий при внутригрупповом сравнении динамики признака

Таким образом, трехмесячный курс дифференцированной антирецидивной терапии обеспечивает значимое снижение числа резидуальных миоматозных узлов (с 2 [2; 3] до 1 [1; 1], ($p < 0,001$)), вплоть до полной элиминации части из них. Роста резидуальных миоматозных узлов на фоне последующего приема низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих гестагены с выраженной антипролиферативной активностью (дроспиренон, диеногест), не наблюдается. Напротив, отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение их максимального размера в сравнении с исходными послеоперационными параметрами (с 15 [14; 18] мм до 12 [11; 12] мм). Наибольшей клинической динамикой характеризовалось применение СМРП. Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед условно фертильным циклом после всех видов терапии стабилизировался на уровне безопасных значений, а прием СМРП позволил достичь их наименьших габаритов — 11 [11; 13] мм ($p = 0,04$) в сравнении с группой антигестагена).

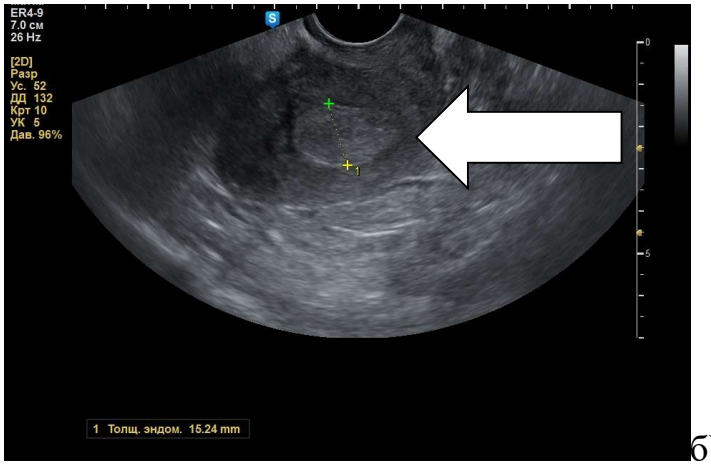
4.2.3 Толщина эндометрия

УЗ-толщина эндометрия после завершения антирецидивной терапии зависела от антирецидивного препарата (рисунок 4.21, а, б, в).

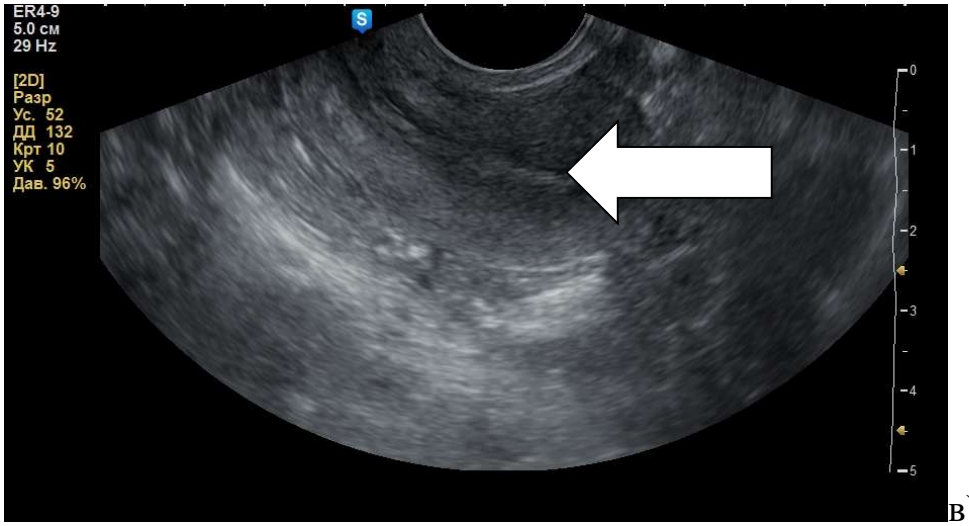
Динамику изменения толщины эндометрия, ассоциированную с приёмом КОК в прегравидарном периоде, представилось возможным оценить исключительно у женщин I группы (рисунок 4.21, г).



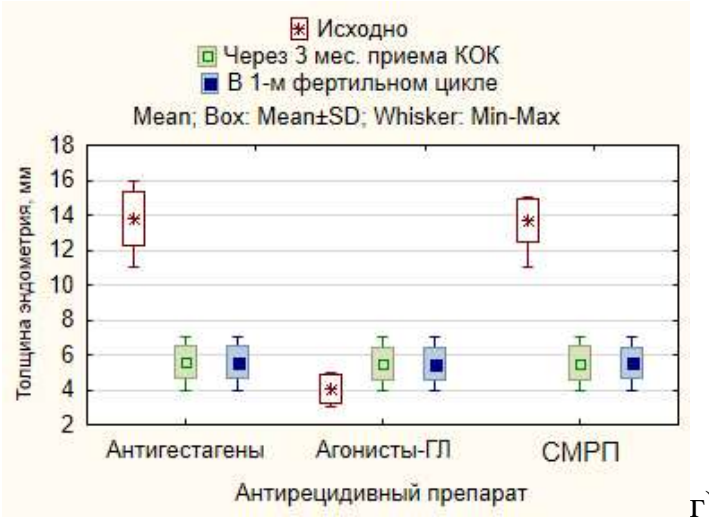
а)



б)



в)



г)

Рисунок 4.21 — УЗ-толщина эндометрия после завершения приема, антигестагена (а), СМРП (б) и агонистов-ГЛ (в); динамика УЗ-толщины эндометрия до, через 3 мес и по окончанию приема КОК (г)

Выявлены характерные для каждого антирецидивного препарата изменения УЗ-толщины эндометрия (таблица 4.7).

Таблица 4.7 — УЗ-толщина эндометрия при различной фармакотерапии ММ

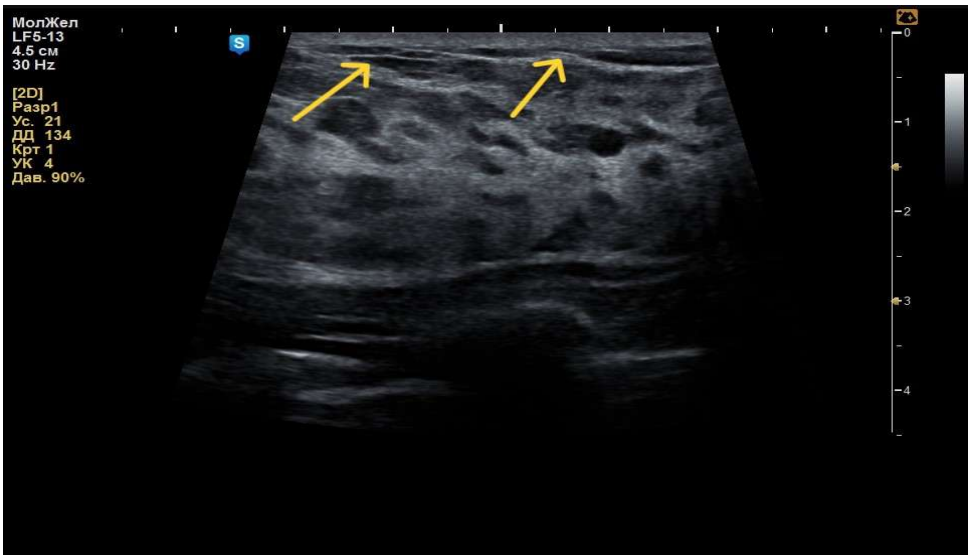
Период исследования	№	Антигестаген	Агонисты-ГЛ	СМРП	Значимость различий
		1	2	3	
		M±SD			
По завершению антирецидив-ной терапии	1	13,81±1,56	4,05±0,85	13,72±1,21	p1-2<0,001 p1-3=0,74 p2-3<0,001
Через 3 мес. приема КОК	2	5,56±0,92	5,47±0,91	5,50±0,98	p1-2=0,70 p1-3=0,72 p2-3=0,92
В 1-м фертильном цикле	3	5,63±0,91	5,47±0,91	5,59±0,87	p1-2=0,51 p1-3=0,83 p2-3=0,63
Внутригрупповая значимость различий		p1-2<0,001 p2-3=0,11	p1-2=0,002	p1-2<0,001 p2-3=0,13	

Прием антигестагена и СМРП отличался наибольшей толщиной эндометрия (13,81 ±1,56 мм и 13,72±1,21 мм, p=0,74), почти в 3 раза превышая аналогичный показатель после приема агонистов-ГЛ (4,05±0,85, p<0,001). Последующий прием КОК к концу 3 месяца сопровождался нормализацией толщины эндометрия, сопоставимой после всех видов антирецидивной терапии. Отмечено значимое снижение толщины эндометрия после приема антигестагена и СМРП (до 5,56±0,92 мм (p<0,001) и до 5,50±0,98 мм (p=0,002), соответственно; его прирост – после приема агонистов-ГЛ (до 5,47±0,91 мм (p<0,001). После отмены КОК толщина эндометрия в раннюю пролиферативную фазу первого фертильного цикла была сопоставима для всех видов антирецидивной терапии, и значимо не отличалась от показателей 3-месячной давности.

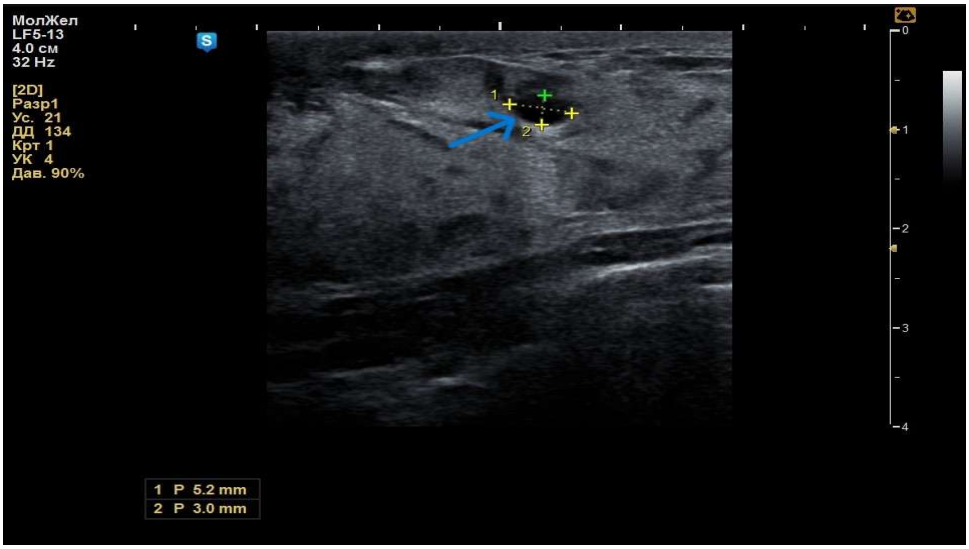
Таким образом, УЗ-толщина эндометрия после приема антигестагена и СМРП значительно превышает аналогичные показатели после приема агонистов-ГЛ; 3 месяца приема КОК – приводило к ее нормализации.

4.2.4 Клинико-ультразвуковые особенности молочных желёз

Оценено клинико-ультразвуковое состояние молочных желез на фоне гормонотерапии. Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) выявлена у 72% женщин когорты (Рисунок 4.22, а), у 22,67% – с бессимптомным течением, у 24% – с УЗ-признаками кистозных образований (рисунок 4.22, б), максимальный размер которых не превышал 15 мм (таблица 4.8).



а)



б)

Рисунок 4.22 — ДДМЖ с фиброзно-железистым компонентом (а), с кистозным компонентом (б)

Таблица 4.8 — Клинико-сонографические особенности ДДМЖ

Особенности	Всего		Антигестаген (n=87)		Агонисты-ГЛ (n=19)		СМРП (n=44)	
	N	%	N	%	n	%	n	%
УЗ-признаки ДДМЖ	108	72	68	78,16	19	100	21	47,73
Бессимптомная ДДМЖ	34	22,67	25	28,74	0	0	9	20,45
Циклическая мастодиния	74	49,33	46	52,87	19	100	9	20,45
УЗ-признаки кистозных изменений МЖ	36	24	22	25,29	7	36,84	7	15,91

ММ, требующая антирецидивной терапии, была по-разному сопряжена с ДДМЖ. Наибольшая вероятность ДДМЖ оказалась характерной для ММ, требующей назначения агонистов-ГЛ. Она значимо превосходила таковую при назначении антигестагена ($\chi2=5,06$, $p=0,03$) и особенно — СМРП ($\chi2=15,64$, $p<0,001$). Вероятность ДДМЖ при ММ, требующей назначения антигестагена, была выше в сравнении с СМРП ($\chi2=12,43$, $p<0,001$; ОШ=3,92, 95%ДИ 1,80–8,55).

Антирецидивная терапия отразилась на состоянии молочных желез. Итогом антирецидивной терапии ММ в когорте явилось снижение числа женщин с признаками ДДМЖ со 108 до 99 и циклической мастодинии с 74 до 65. Однако данный результат обусловлен разнонаправленным откликом МЖ на вид фармакотерапии. Прием агонистов–ГЛ сопровождался полным исчезновением клинических и сонографических признаков диффузных изменений в МЖ. Прием антигестагена или СМРП ознаменовался дебютом циклической мастодинии у 5 женщин (суммарно у 10), появлением у них УЗ-признаков диффузных изменений МЖ. Применение антирецидивной терапии значительно не повлияло на количество и размер кист в молочных железах (рисунок 4.23).

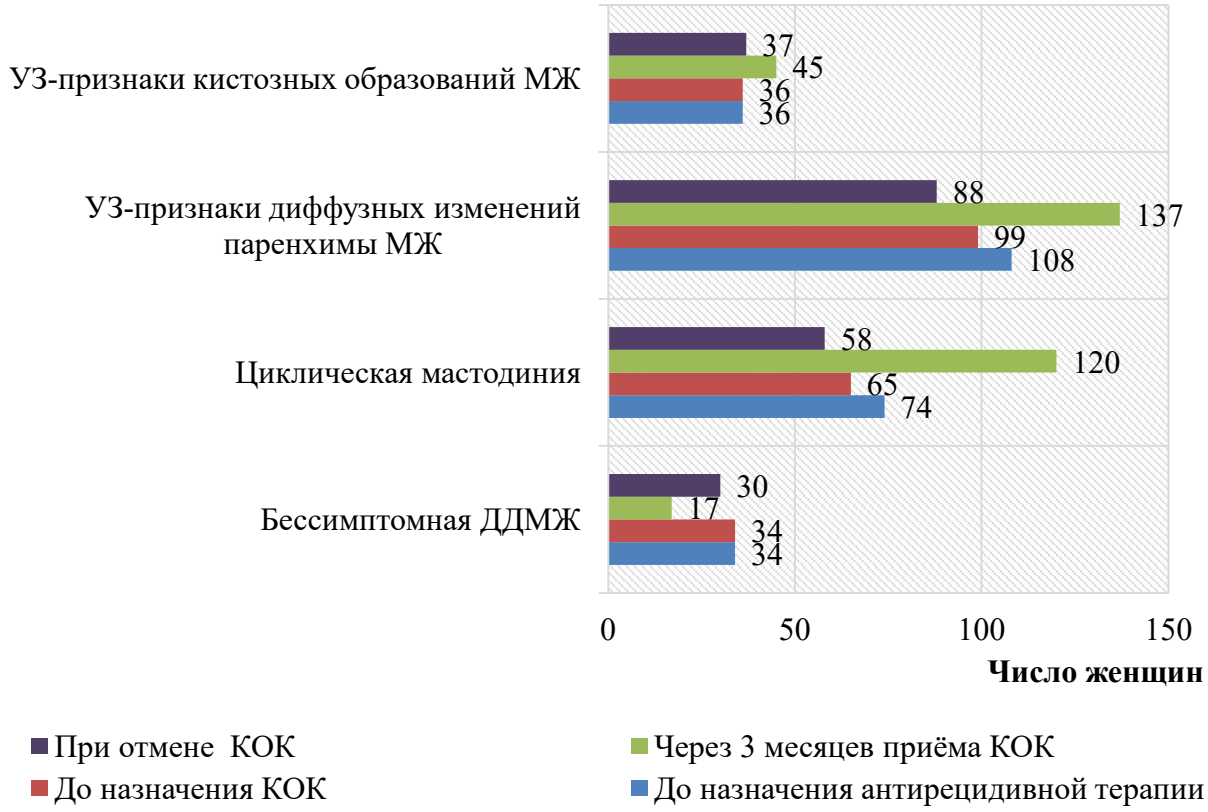


Рисунок 4.23 — Динамика состояния МЖ на фоне приема КОК

Прием КОК в первые 3 месяца был ассоциирован с обратимым нарастанием клинических и/или УЗ-признаков диффузных изменений паренхимы МЖ, увеличением численности мелких кист. Данные изменения оказались обратимыми к завершению приема КОК.

Таким образом, доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) наблюдалась у 72% женщин когорты. Наибольшая вероятность ДДМЖ сопряжена с выбором необходимых для назначения агонистов-ГЛ (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона); больше ассоциирована с антигестагеном в сравнении с СМРП (ОШ=3,92, 95% ДИ 1,80–8,55). Прием агонистов–ГЛ сопряжен с полным исчезновением признаков ДДМЖ, прием антигестагена или СМРП – с ее дебютом. Прием КОК в первые 3 месяца ассоциирован с увеличением клинических и/или УЗ-признаков диффузной мастопатии, числа мелких кист, частота которых к сроку отмены КОК постепенно возвращалась к исходным показателям или же уменьшалась.

4.3 Гестационный этап исследования

4.3.1 Количество фертильных циклов и давность рубца

Анализ восстановления фертильности у женщин с ММ после выполнения лапароскопической МЭ проводили с учетом двух хронологических параметров – числа условно фертильных циклов до наступления последующей беременности и давности рубца в месяцах. (рисунок 4.24).

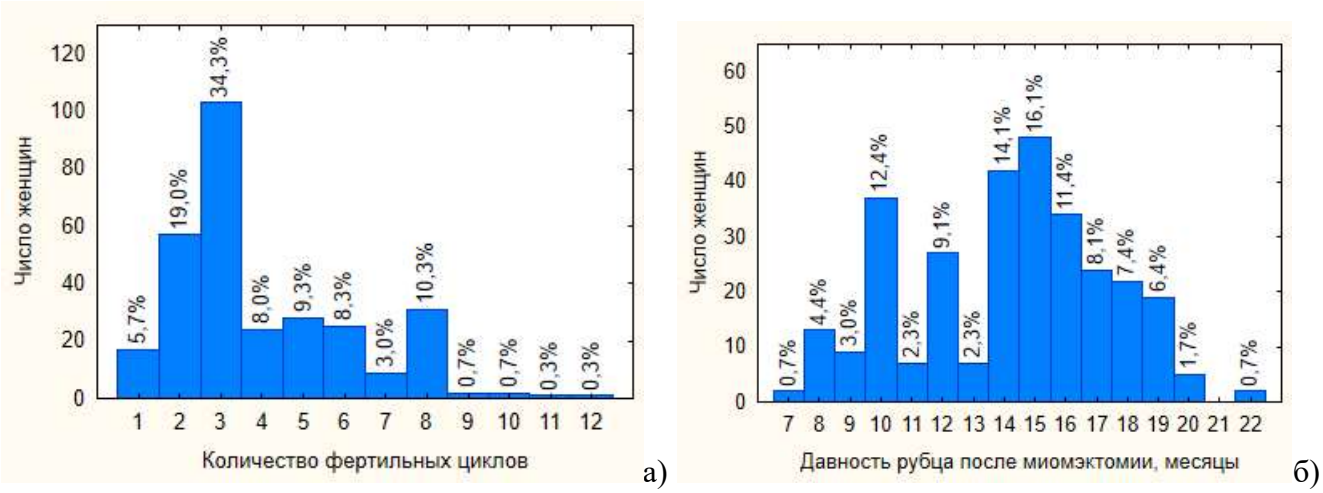


Рисунок 4.24 — Распределение пациенток когорты в целом по количеству фертильных циклов до наступления настоящей беременности (а) и давности рубца на матке после МЭ к моменту наступления настоящей беременности (б) (N=300). Примечание: шкала ординат отражает абсолютную численность пациенток (n), цифровые маркеры над столбцами — относительную частоту признака (%) в когорте

Согласно полученным данным, подавляющее большинство женщин успешно зачали в первые три фертильных цикла незащищенной половой жизни (суммарно 59,0%). Пиковое значение зафиксировано на 3-м цикле, составив 34,3%. В то же время характерно зафиксировано наличие второго хронологического плато в интервале от 4-го до 6-го циклов (суммарно 25,6%), а также изолированного подъема частоты наступления беременностей на 8-м фертильном цикле (10,3%). Начиная с 9-го цикла, частота реализации концепции носила единичный характер.

График распределения давности рубца (рисунок 4.23, б) демонстрирует два условных хронологических кластера. Первый, прогностически менее

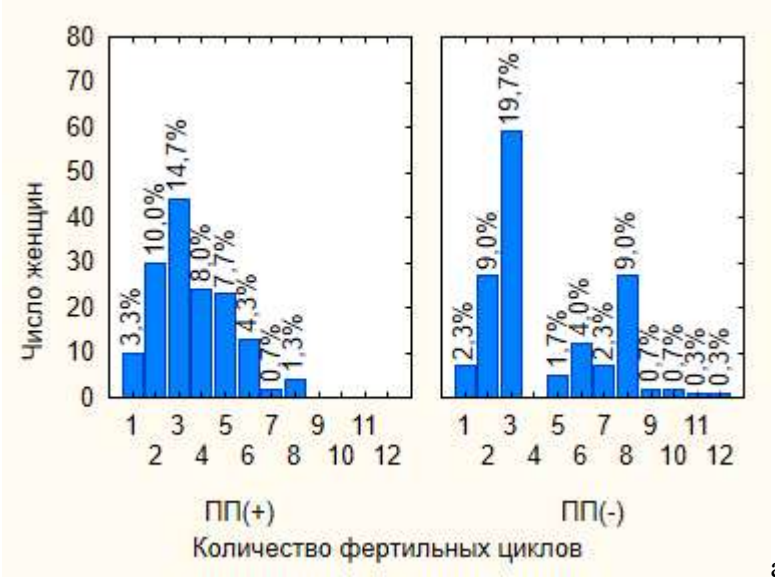
благоприятный пик для полноценной репарации миометрия регистрируется на сроке 10 месяцев после МЭ, составляя 12,4% от общего объема выборки. Второй, доминирующий пик распределения зафиксирован в безопасном диапазоне от 14 до 16 месяцев после МЭ, достигая своего максимума на 15-м месяце – 16,1%. На данный интервал полноценной анатомо-функциональной репарации миометрия приходится весомая доля наблюдений (суммарно 41,6% для 14–16 месяцев). Таким образом, итоговая давность рубца на матке к моменту зачатия не является биологически случайной величиной, наличие пиков указывает на влияние неких внешних факторов воздействия в послеоперационном периоде.

Анализ хронологических параметров в зависимости от тактики ПП позволил выявить веские различия (рисунок 4.25).

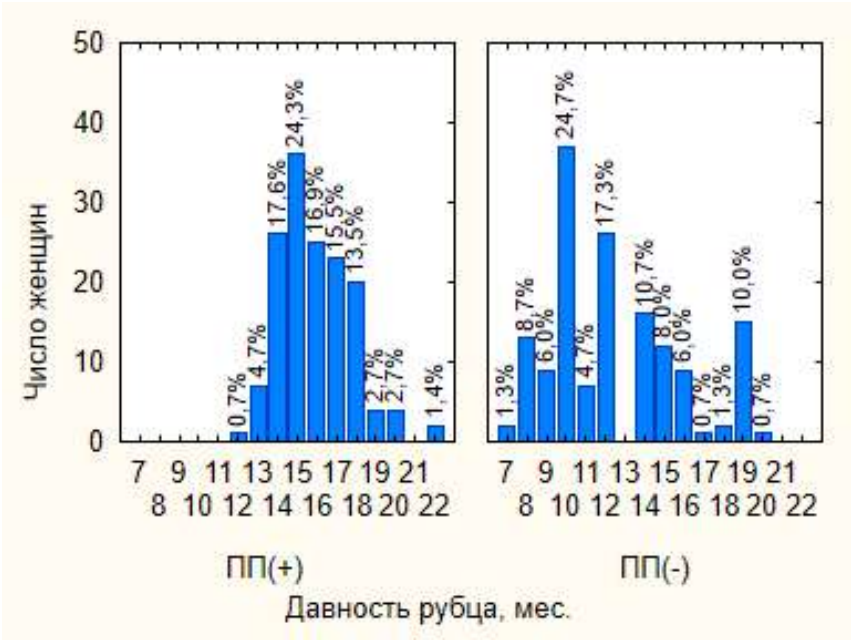
В Группе I (ПП+) распределение обоих параметров носит сглаженный характер. Высокую однородность демонстрирует частота зачатия с пиком на 3-м фертильном цикле после отмены медикаментозной контрацепции (14,7%; рисунок 4.25, а). Благодаря преемственному контрацептивному компоненту (управлению фертильностью) минимальный возраст рубца к моменту зачатия в основной группе был ограничен безопасным порогом в 12 месяцев (0,7%), а подавляющее большинство беременностей наступило в безопасном интервале для репарации миометрия – от 14 до 18 месяцев с пиком на 15-м месяце (24,3%) (рисунок 4.25, б). Таким образом, персонализированная ПП обеспечила скорое наступление зачатия строго при анатомической зрелости рубца на матке.

Полную противоположность представляют гистограммы в Группе II (ПП-). на графике фертильных циклов (рисунок 4.25, а) четко видны два изолированных подъема. Первый пик на 3-м цикле (19,7%), второй подъем – на 8-м цикле (9%), а на сроке 4 месяцев отмечается полное отсутствие случаев наступления беременности. При этом установлена критически высокая доля женщин (суммарно 45,4%), беременность у которых наступила в интервале менее 12 месяцев после МЭ, то есть со «свежим» рубцом (рисунок 4.25, б). Выявлены три выраженных подъема частоты наступления беременностей. Первый, самый высокий и опасный пик приходится на срок 10 месяцев (24,7%). Он формирует зону высокого

акушерского риска, где зачатие произошло до достижения анатомической зрелости миометрия. Второй и третий подъемы на сроках 12 и 14 месяцев (17,3 и 10,7%) и 19 месяцев (10%). Выявленные подъемы и спады убедительно доказывают, что в условиях отсутствия единой программы ПП хронология зачатия приобретает стихийный характер.



а)



б)

Рисунок 4.25 — Распределение пациенток групп сравнения по количеству фертильных циклов (а) и давности рубца на матке после МЭ к моменту зачатия (б). Примечание: шкала ординат отражает абсолютную численность пациенток (n), цифровые маркеры над столбцами — относительную частоту признака (%) внутри групп ПП (+) и ПП (-)

Учитывая дискретный характер анализируемых параметров, нами было выполнено их межгрупповое сравнение с применением непараметрических методов (Me [Q1; Q3]). Медиана количество фертильных циклов в Группе I оказалась сопоставимой с Группой II (3 [3; 7] против 3 [2; 5] (p=0,09)), но в данной связи интересовал возраст рубца на матке при наступлении беременности после МЭ. Давность рубца в Группе I была не только дольше, чем в Группе II (16 [15; 17] против 12 [10; 15], p<0,001), но превышала 12 мес.

Для углубленного понимания характера восстановления фертильности и давности формирования рубца на матке в зависимости от характера антирецидивной терапии было выполнено многофакторное графическое моделирование методом диаграмм размаха (Box-Plot) (Рисунок 4.26).

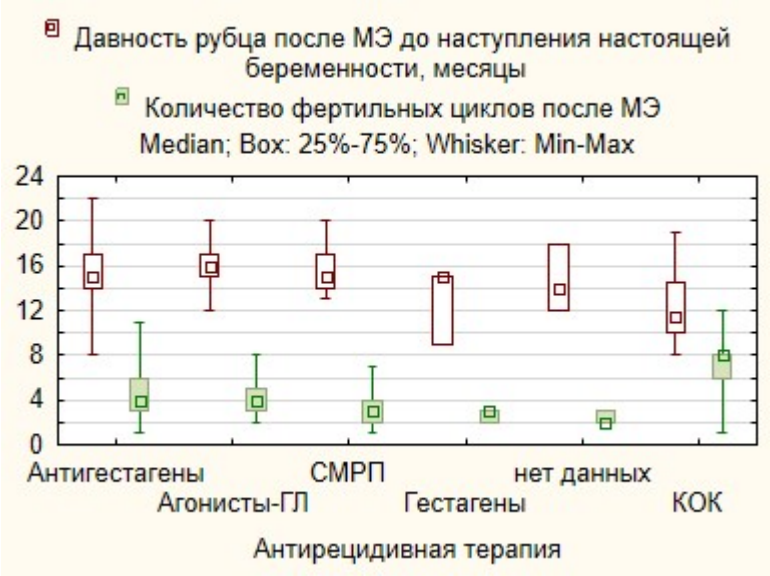


Рисунок 4.26 — Хронологические параметры восстановления репродуктивной функции и формирования рубца на матке в зависимости от характера антирецидивной терапии. Примечания: Центральная точка — медиана (Me); границы ящика (Box) – 25-й и 75-й перцентили ([Q1; Q3]); «усы» (Whisker) – Min-Max. Бордовый цвет – давность рубца (мес.), зеленый – число фертильных циклов. Для клинической подгруппы «Гестагены» маркер медианы давности рубца совпадает с нижней границей 25-го перцентиля. Клиническая подгруппа СМРП сформирована на этапе исследования, выполнявшемся до официального ограничения применения препаратов данного фармакологического класса регуляторными органами

Выявлены следующие закономерности. Применение СМРП продемонстрировало наиболее сжатый межквартильный размах количества фертильных циклов до зачатия (Me = 3,0 [2,0; 3,5]), что свидетельствует в пользу более высокой скорости восстановления овуляторной функции после отмены препаратов данного класса. Наступление беременности происходило на фоне достижения «зрелости» рубца (медиана давности – 15,0 месяцев). Схожие благоприятные параметры удержания интервала безопасности (медиана – 15,0 месяцев) зафиксированы и при использовании антигестагенов, однако маркер медианы давности рубца совпал с верхней границей (Q3) межквартильного размаха, составив 15,0 [9,0; 15,0] месяцев. Кроме того, минимальные показатели совпали с нижним 25-м перцентилем на отметке 9,0 мес., что указывает на отсутствие случаев зачатия ранее 9 месяцев после завершения фармакотерапии.

Применение КОК ассоциировалось с максимальным размахом значений (как интерквартильного, так и полного диапазона минимальных и максимальных величин) при медиане Me=8,0, что клинически можно интерпретировать как длительный rebound-эффект; медиана давности рубца сместилась к пограничной отметке 11,5 [10,0; 14,5] месяцев. Наиболее пограничные параметры зарегистрированы при изолированном использовании КОК и агонистов-ГЛ в Группе II, где медиана возраста рубца к моменту зачатия составила 11,5 [10,0; 14,5] и 12,0 [12,0; 12,0] месяцев соответственно. В подгруппе без верифицированных сведений об антирецидивной терапии («нет данных») этот показатель составил 14,0 [12,0; 18,0] месяцев. Количество фертильных циклов до реализации зачатия в клинической подгруппе «Гестагены» продемонстрировало абсолютную концентрацию вокруг значения 3,0 (минимальный межквартильный размах), что сопоставимо с параметрами подгруппы «нет данных» (медиана — 2,0 [2,0; 3,0]) и указывает на сохранный исходный биологический потенциал фертильности при традиционной ПП.

Межгрупповые различия хронологических параметров восстановления фертильности и формирования рубца на матке в зависимости от выбора антирецидивной терапии представлены в таблице 4.9.

С учетом того, что в Группе I после завершения антирецидивного лечения пациентки после МЭ немедленно получали КОК (в течение 9–12 месяцев), оценка числа фертильных циклов проводилась от момента их отмены. В Группе II контрацептивный этап отсутствовал, и фертильные циклы исчислялись непосредственно после выполнения лапароскопической МЭ.

При сопоставлении пациенток, получавших антигестагены, зафиксирован наиболее выраженный контраст. В Группе I медиана количества фертильных циклов до зачатия после завершения полного прегравидарного цикла была значимо ниже, чем в Группе II, составив 3,0 [2,0; 5,0] против 8,0 [7,0; 8,0] ($p < 0,001$). Однако у пациенток в Группе II зачатие происходило при дефиците времени для репарации миометрия – медиана давности рубца составила критические 10,5 [10,0; 14,5] мес., в то время как в Группе I данный показатель соответствовал безопасным значениям – 16,0 [15,0; 17,0] мес. ($p < 0,001$).

Таблица 4.9 — Хронологические параметры восстановления фертильности и формирования рубца на матке (Me [Q1; Q3])

Варианты терапии	Группа I (основная), (n=150)	Группа II (сравнения), (n=150)	Значимость различий (p)
Давность рубца на матке к моменту зачатия, мес.			
Антигестагены	16,0 [15,0; 17,0]	10,5 [10,0; 14,5]	< 0,001
Агонисты-ГЛ	16,0 [15,0; 17,0]	12,0 [12,0; 12,0]	0,014
СМРП	15,0 [14,0; 17,0]	–	–
Гестагены	–	15,0 [9,0; 15,0]	–
КОК	–	11,5 [10,0; 14,5]	–
Нет данных	–	14,0 [12,0; 18,0]	–
Количество фертильных циклов до зачатия:			
Антигестагены	3,0 [2,0; 5,0]	8,0 [7,0; 8,0]	< 0,001
Агонисты-ГЛ	4,0 [3,0; 5,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,07
СМРП	3,0 [2,0; 4,0]	–	–
Гестагены	–	3,0 [2,0; 3,0]	–
КОК	–	8,0 [6,0; 8,0]	–
Нет данных	–	2,0 [2,0; 3,0]	–

Примечание: Клиническая подгруппа СМРП сформирована на этапе исследования, выполнявшемся до официального ограничения применения препаратов данного фармакологического класса регуляторными органами

Схожая закономерность отмечена в подгруппах агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (агонистов-ГЛ). Проведение комплексной ПП позволило пациенткам Группы I подойти к зачатию со сформированным рубцом давностью 16,0 [15,0; 17,0] мес., что значимо превышало показатели Группы II – 12,0 [12,0; 12,0] мес. (p = 0,014). Различия по числу фертильных циклов после МЭ оказалось не значимым (4,0 [3,0; 5,0] в Группе I против 6,0 [6,0; 6,0] в Группе II (p = 0,07)).

Уникальные хронологические параметры продемонстрировала фармакотерапия СМРП, примененная исключительно в Группе I. В сочетании с последующим этапом КОК пациентки данной подгруппы продемонстрировали минимальный период непосредственного ожидания беременности (3,0 [2,0; 4,0] цикла после отмены контрацепции) при строгом соблюдении необходимой давности рубца к моменту зачатия (15,0 [14,0; 17,0] мес.).

Назначение КОК как антирецидивной фармакотерапии после МЭ в Группе II ассоциировалось со снижением темпов восстановления фертильности – пролонгированного синдрома отмены (медиана – 8,0 [6,0; 8,0] циклов), но было сопряжено со смещением сроков зачатия к пограничной отметке давности рубца –11,5 [10,0; 14,5] мес.

При назначении гестагенов (Группа II) медиана возраста рубца формально удерживалась на уровне 15,0 [9,0; 15,0] мес. за счет верхнего квартиля, однако нижний квартиль (Q1 = 9,0 мес.) указывает на высокий удельный вес наступления беременности до достижения безопасного интервала.

Особого методологического разбора требует подгруппа «нет данных» в Группе II. Формально у данных пациенток отмечен «идеальный» исход – скорое наступление беременности (медиана числа фертильных циклов от МЭ 2,0 [2,0; 3,0]) при давности рубца 14,0 [12,0; 18,0] месяцев, что не исключает клинически благоприятный результат при отсутствии персонифицированной ПП. Однако ввиду отсутствия верифицированных сведений об особенностях ведения этих пациенток, данные результаты не могут интерпретироваться как целевые. Особенно с учетом того, что у 46% пациенток Группе II зачатие произошло при

отсутствии медикаментозного контроля репарации миометрия после МЭ и незрелом рубце (менее 12 мес.).

Резюме. Полученные данные убедительно доказывают, что послеоперационная антирецидивная фармакотерапия оказывает влияние на хронологию восстановления фертильности. Монотерапия ММ применяемыми в рутинной практике КОК и антигестагенами (Группа II) пролонгирует период до успешного зачатия до 8,0 фертильных циклов. И наоборот, синергизм антирецидивной терапии и преемственного назначения КОК в рамках персонализированной ПП (Группа I) обеспечивают условия для наиболее быстрого зачатия и безопасном интервале времени для репарации миометрия после МЭ. В этом плане использование СМРП и антигестагенов в синергизме с КОК представляется оптимальным, т.к. сокращает период до зачатия до 3,0 циклов при обеспечении управляемого, безопасного интервала для репарации миометрия после МЭ (15,0–16,0 месяцев).

4.3.2 Особенности беременности

Осложненное течение беременности явилось более характерным маркером женщин Группы II (таблица 4.10).

Таблица 4.10 — Осложнения беременности

Осложнения беременности	Группа I (n=150)		Группа II (n=150)		Значимость различий (χ2, p)
	абс.	%	абс.	%	
I триместр беременности					
Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	52	34,67	90	60	19,31, p<0,001
Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	20	13,33	58	38,67	25,02, p<0,001
ЖДА	18	12	21	14	0,27, p=0,61
II триместр беременности					
Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	22	14,67	66	44	31,13, p<0,001
Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	22	14,67	70	47,67	36,12, p<0,001
ЖДА	8	5,33	10	6,67	0,24, p=0,63
УЗИ маркеры аномалий прикрепления плаценты	0	0	3	2	3,03, p=0,08
III триместр беременности					
Угрожающие преждевременные роды	34	22,67	67	44,67	15,28, p<0,001
Преждевременные роды	6	4	29	19,33	17,11, p<0,001
Преэклампсия	15	10	35	23,33	9,6, p=0,002
умеренная	15	10	33	22	8,04, p=0,005
тяжелая	0	0	2	1,33	2,01, p=0,16
Хроническая плацентарная недостаточность	129	86	150	100	22,58, p<0,001
ЖДА	32	21,33	67	44,67	18,47, p<0,001
ПОНРП	0	0	7	4,67	7,17, p=0,008
Предлежащие плаценты	0	0	15	10	15,79, p<0,001
Аномалии прикрепления плаценты по УЗИ	0	0	8	5,53	8,22, p=0,005
УЗ-маркеры несостоятельности рубца на матке после МЭ	0	0	17	11,33	18.02, p<0,001
Динамика роста миоматозных узлов					
Увеличение числа узлов миомы матки	18	12	30	20,00	3,57, p=0,06
Вторичные изменения узлов (симптоматика)	0	0	18	12,00	19,15, p<0,001
Вторичные изменения узлов (только по УЗИ)	0	0	10	6,67	10,35, p=0,002

Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СВ – самопроизвольный выкидыш; УЗИ – ультразвуковое исследование

На основании представленных данных установлено, что для Группы II оказалось более характерным осложнение беременности в I триместре угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=2,83 (95% ДИ 1,77-4,52) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,1 (95% ДИ 2,31-7,28) и нормально низкий индекс васкуляризации хориона (VI) (13,36±2,44 и 11,78±2,22, p<0,001) (Рисунок 4.27).

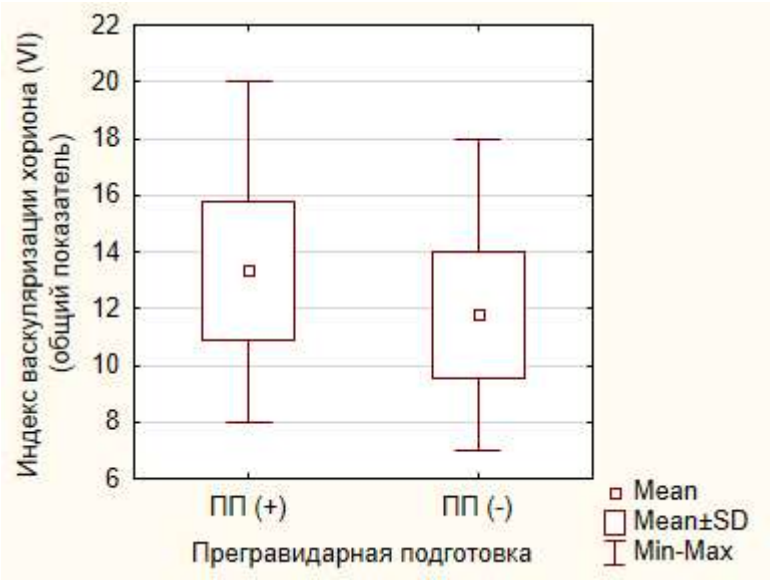


Рисунок 4.27 — Индекс васкуляризации хориона

Во II триместре Группу II отличала более высокая частота угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,57 (95% ДИ 2,62-7,97) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=5,09, 95% ДИ: 2,92-8,86) и УЗ-признаков АИП ($\chi 2$=3,03, p=0,08).

В III триместре Группу II отличала большая частота угрожающих преждевременных родов (ПР) (ОШ=2,76, 95% ДИ: 1,67-4,54); ПР (ОШ=5,75, 95% ДИ: 2,31-14,31), но УЗ-длина ШМ в Группе I и Группе II оказалась сопоставимой (11,74±1,88 и 12,11±2,03 мм, p=0,64) (Рисунок 4.28).

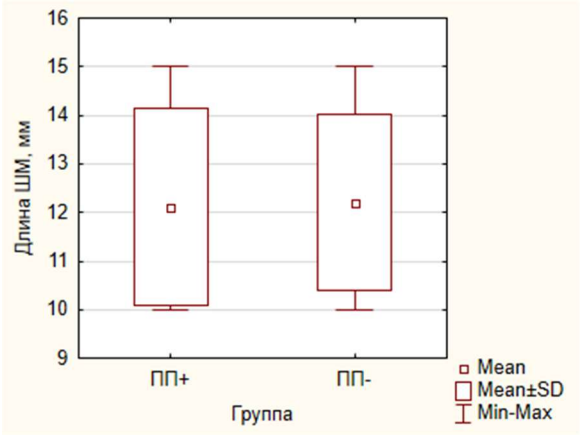


Рисунок 4.28 — УЗ-длина ШМ у женщин с ПР

Группу II так же отличала большая частота преэклампсии (ПЭ) в целом (ОШ=2,74, 95% ДИ: 1,42-5,27), умеренной тяжести в частности (ОШ=2,54 (1,31-4,91); ЖДА (ОШ=2,98, 95% ДИ: 1,79-4,94). Средние показатели гемоглобина (Hb) крови значимо были выше в Группе I (121,31±11,7 и 113,1642±9,36 г/л, p=0,0003) (Рисунок 4.29).

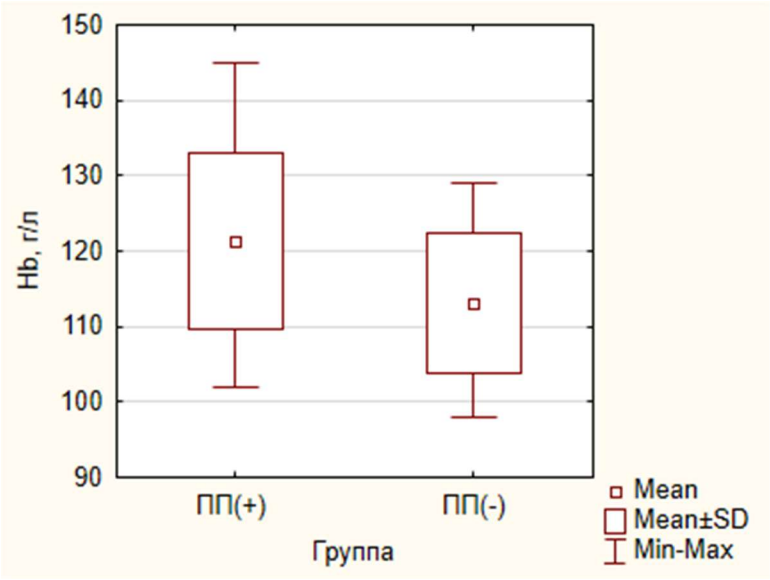


Рисунок 4.29 — Уровень Hb крови

В III триместре УЗ-маркеры хронической плацентарной недостаточности (Хр.ПН) в Группе II диагностированы у абсолютного числа женщин – 100% (n=150), в Группе I – 86% (n=129) ($\chi 2$=22,58, p<0,001). ХрПН была представлена нарушением маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, задержкой роста плода и маловодием (таблица 4.11).

Таблица 4.11 — Осложнение беременности хронической плацентарной недостаточностью в III триместре

Осложнения	Группа I n=150		Группа II n=150		Значимость различий ($\chi2$, p)
	абс.	%	абс.	%	
Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (ультразвуковая допплерография)	129	86	150	100	$\chi2$=22,58, p<0,001*
Маточные артерии: средний ПИ>95 процентиля	129	86	150	100	$\chi2$=22,58, p<0,001*
Артерии пуповины: ПИ>95 процентиля	73	48,67%	84	56%	$\chi2$=1,34 , p=0,20
Маточные артерии: средний ПИ>95 процентиля Артерии пуповины: ПИ>95 процентиля	56	37,33	66	44	$\chi2$=1,38, p=0,24
Недостаточный рост плода вследствие плацентарной недостаточности (O36.5) ЗРП	8	5,33	19	12,67	$\chi2$=4,07, p=0,04
Маловодие	32	21,33	78	52	$\chi2$=30,37, p<0,001

Представленная таблица демонстрирует статистически значимые различия между сравниваемыми группами по ряду ключевых ультразвуковых и клинических маркеров плацентарной недостаточности.

Наиболее выраженное различие зарегистрировано в отношении нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным допплерографии: в Группе II патологическое повышение среднего пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий (>95-го перцентиля) наблюдалось у 100% беременных против 86% в группе I (p<0,001). Данный показатель отражает выраженное повышение сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном русле, что, вероятно, является одним из следствий неадекватной трансформации спиральных артерий и последующей плацентарной недостаточности.

В то же время различия по ПИ артерий пуповины (>95-го перцентиля) оказались статистически недостоверными (56% против 48,67%; p=0,20), как и по комбинированному поражению обеих сосудистых систем (44% против 37,33%;

p=0,24). Это свидетельствует о преимущественных в Группе II нарушениях маточно-плацентарного кровотока при относительной сохранности плодово-плацентарного, что свидетельствует о сохранности компенсаторных механизмов плода.

Клинически наиболее значимые последствия плацентарной дисфункции также достоверно чаще регистрировались в Группе II: более характерными показаны ЗРП (ОШ=2,57, 95% ДИ=1,09-6,08) и маловодие (ОШ=4,0, 95% ДИ=2,41-6,62).

Вторичные изменения миоматозных узлов отмечены только у 12% (n=18) женщин Группы II выявлены признаки ($\chi2$=19,15, p<0,001); у 6,67% (n=10) – бессимптомные ($\chi2$=10,35, p=0,002).

УЗ-маркеры несостоятельности рубца на матке после МЭ были выявлены исключительно у 11,33% (n=17) женщин в Группе II ($\chi2$=18,02, p<0,001) (рисунок 4.30).

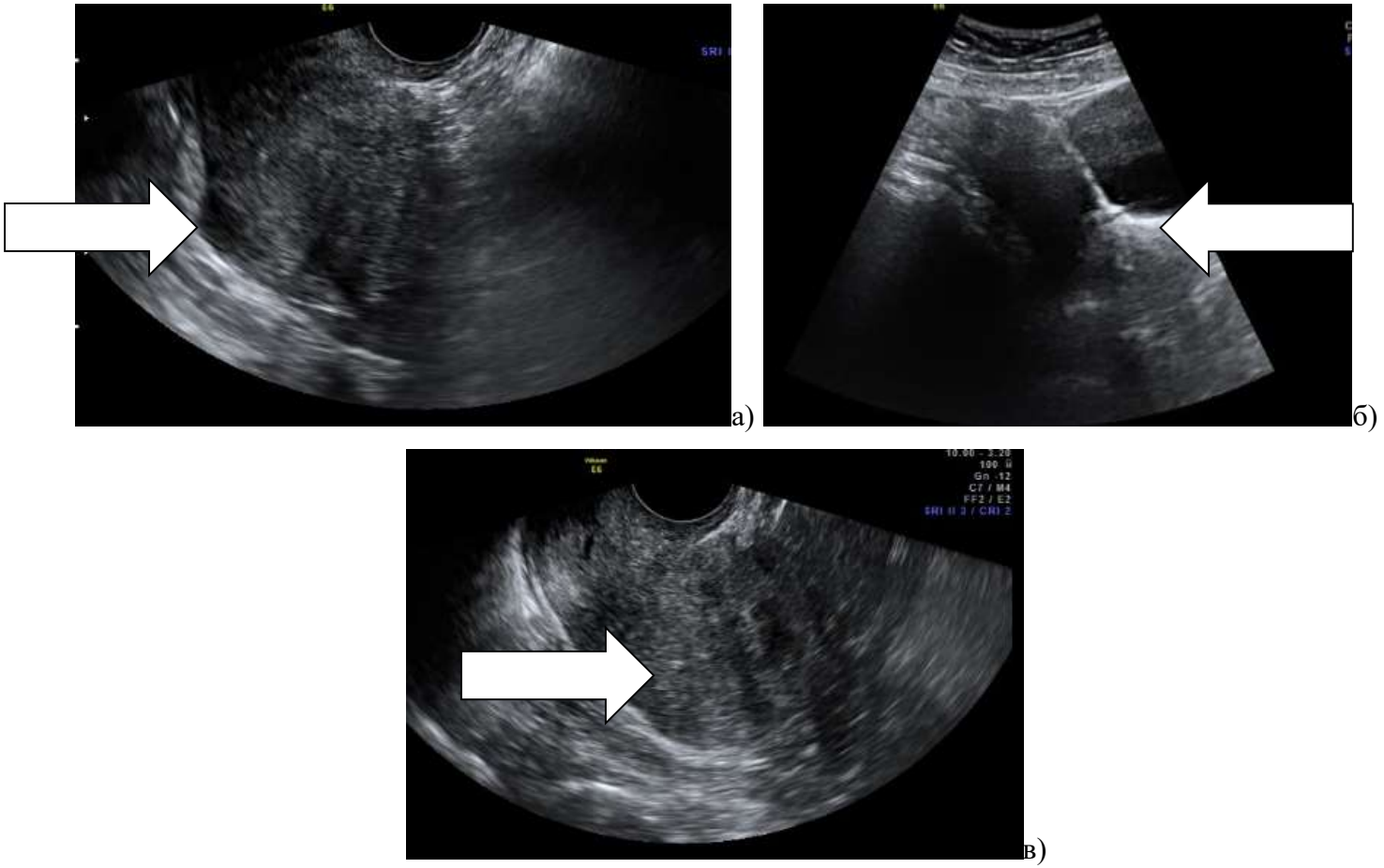


Рисунок 4.30 — УЗ-маркеры несостоятельности рубца на матке после МЭ; III триместр беременности: а) трансвагинальный осмотр – по задней стенке матки визуализируется рубец после миомэктомии в виде штриховидных включений повышенной эхогенности, деформирующий наружный контур миометрия в виде втяжения; б) трансабдоминальный осмотр – по передней стенке матки в области перешейка визуализируется рубец после миомэктомии в виде гиперэхогенных штриховидных включений; в) трансвагинальный осмотр – в средней трети задней стенки матки визуализируется область рубца после миомэктомии в виде единичных гиперэхогенных включений; эхоструктура области рубца без особенностей

Таким образом, установлена большая сопряженность осложнений беременности с традиционными прегравидарными подходами после органосохраняющего лечения ММ (Группой II):

в I триместре – угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=2,83 (95% ДИ 1,77-4,52) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,1 (95% ДИ 2,31-7,28) и более низким индексом васкуляризации хориона (VI) (11,78±2,22 и 13,36±2,44, p<0,001);

во II триместре – с угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,57 (95% ДИ 2,62-7,97) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=5,09 (95% ДИ 2,92-8,86) и большей вероятностью УЗ-признаков АИП ($\chi2$=3,03, p=0,08);

в III триместре – угрожающими преждевременными родами (ПР) (ОШ=2,76 (1,67-4,54); ПР (ОШ=5,75 (2,31-14,31) при сопоставимой УЗ-длина ШМ (11,74±1,88 и 12,11±2,03 мм, p=0,64); хронической плацентарной недостаточностью ($\chi2$=22,58, p<0,001); ЖДА (ОШ=2,98 (1,79-4,94) с более низким уровнем гемоглобина (Hb) (113,1642±9,36 г/л и 121,31±11,7 г/л, p=0,0003); преэклампсией (ПЭ) в целом (ОШ=2,74 (1,42-5,27), умеренной тяжести в частности (ОШ=2,54 (1,31-4,91); ЗРП (ОШ=2,57, 95% ДИ=1,09-6,08) и маловодием (ОШ=4,0, 95% ДИ=2,41-6,62); преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) ($\chi2$=7,17, p=0,008), предлежанием плаценты ($\chi2$=15,79, p<0,001), АИП по УЗИ ($\chi2$=8,22, p=0,005); вторичными изменениями узлов с характерной симптоматикой ($\chi2$=19,15, p<0,001) или только по УЗИ ($\chi2$=10,35, p=0,002).

4.3.2.1 Динамика размера резидуальных узлов при беременности

Прогресс наступившей беременности предсказуемо отразился на динамике размеров резидуальных узлов, но по-разному в группах I и II (таблица 4.12).

Таблица 4.12 — Динамика максимального размера резидуальных миоматозных узлов в различные триместры беременности, Me [Q1; Q3]

Период гестации	Группа I (ПП+)	Группа II (ПП–)	Значимость различий (p)*
Исходный (перед зачатием)	12 [11; 12]	11 [11; 12]	p = 0,09
I триместр беременности	11 [10; 12]	18 [14; 22]^{0}	p = 0,005
II триместр беременности	15 [13; 17]	24 [19; 29]^{0,1}	p = 0,007
III триместр беременности	16 [14; 18]	33 [24; 42]^{0,1,2}	p = 0,003
Срок беременности диагностики вторичных изменений узла, нед.	–	24 [22; 25]	–

*Примечание:p – значимость межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни;^{0} – значимость различий по сравнению с исходным значением и в I триместре внутри группы (p = 0,01, критерий Вилкоксона);^{1} – значимость различий во II триместре по сравнению с I триместром внутри группы (p = 0,01); ^{2} – значимость различий в III триместре по сравнению со II триместром внутри группы (p = 0,01).

Оценка гестационной динамики резидуального статуса миометрия выявила полярные патогенетические тренды в исследуемых группах. Если на преравидарном этапе максимальные линейные параметры оставшихся миоматозных локусов были полностью сопоставимы (p = 0,09), то прогрессирование гестации сопровождал непрерывный и статистически значимый рост ММ исключительно у пациенток Группы II.

Оценена сопряженность гестагенотерапии при беременности, как компонента сохраняющей терапии, с ростом ММ у женщин Группы I и Группы II, получавших конкретный антирецидивный препарат (таблица 4.13).

При отсутствии ПП гестагенотерапия во время беременности была значимо сопряжена с ростом ММ у женщин, которым был назначен антигестаген ($\chi 2$=42,89, p<0,01) (таблица 4.14).

Таблица 4.13 — Число женщин с различной антирецидивной терапией ММ и ростом узлов на фоне гестагенотерапии при беременности

Антирецидивный фармакопрепарат	Группа I (n=150)				Группа II (n=150)			
	Гестагены+		Гестагены-		Гестагены+		Гестагены-	
	Рост ММ+	Рост ММ-	Рост ММ+	Рост ММ-	Рост ММ+	Рост ММ-	Рост ММ+	Рост ММ-
Антигестаген	19	68	0	0	20	0	0	0
Агонисты ГЛ	4	15	0	0	0	1	0	0
СМРП	13	31	0	0	нет	-	нет	-
Гестагены	Нет				3	0	0	0
КОК					7	5	4	0
Нет данных					3	0	0	0
Не получали					35	26	7	39

Примечание: гестагены+ – гестагенотерапия при беременности проводилась; гестагены- гестагенотерапия при беременности не проводилась; рост ММ+ – имелся рост ММ; рост ММ- – отсутствовал рост ММ.

Таблица 4.14 — Оценка сопряженности роста ММ с приёмом антигестагена при антирецидивной терапии

Критерии сравнения	Рост ММ+	Роста ММ-	ВСЕГО
ПП (+)	19	68	87
ПП (-)	20	0	20
ВСЕГО	39	68	107
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			
Наименование критерия		Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат		42.89	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса		39.58	p<0,01

Аналогичной связи с приёмом агонистов гонадолиберинов не установлено ($\chi 2=0,26$, $p=0,61$) (таблица 4.15).

Таблица 4.15 — Оценка сопряженности роста ММ с приёмом агонистов ГЛ при антирецидивной терапии

Критерии сравнения	Рост ММ+	Рост ММ-	Всего
ПП (+)	4	15	19
ПП (-)	0	0	1
Всего	4	16	20
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости	
Критерий Хи-квадрат	0.26	p>0,05	
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.59	p>0,05	

При отсутствии антирецидивной терапии **гестагенотерапия во время беременности** у женщин Группы II была значимо сопряжена с ростом миоматозных узлов ($\chi 2$=19,55, p<0,01; ОШ=7,50, 95% ДИ 2,90–19,42) (таблица 4.16).

Таблица 4.16 — Оценка сопряженности роста ММ с приёмом гестагенов в I триместре беременности при отсутствии антирецидивной терапии (в Группе II)

Криерии сравнения	Рост ММ+	Рост ММ-	ВСЕГО
Гестагенотерапия+	35	26	61
Гестагенотерапия-	7	39	46
ВСЕГО	42	65	107
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости	
Критерий Хи-квадрат	19.548	p<0,01	
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	17.820	p<0,01	

Таким образом, прогрессирование беременности оказалось сопряжено с манифестным ростом резидуальных узлов ММ, наиболее выраженным в Группе II (ПП-) в сравнении с Группой I (ПП+). На прегравидарном этапе максимальные линейные параметры оставшихся миоматозных локусов были статистически сопоставимы и составляли 11 [11; 12] мм в группе ПП(-) против 12 [11; 12] мм в группе ПП(+) (p = 0,09). Однако в процессе гестации зафиксировано достоверное межгрупповое увеличение максимального размера узлов в когорте уклонения: в I триместре – до 18 [14; 22] мм против 11 [10; 12] мм (p = 0,005), во II триместре – до 24 [19; 29] мм против 15 [13; 17] мм (p = 0,007), и в III триместре – до 33 [24; 42] мм против 16 [14; 18] мм соответственно (p = 0,003). Внутригрупповой прирост параметров в группе ПП(-) носил непрерывный характер: в I триместре – до 18 [14; 22] мм (p = 0,01) по сравнению с исходным), во II триместре – до 24 [19; 29] мм (p = 0,01) по сравнению с I триместром) и в III триместре – до 33 [24; 42] мм (p = 0,01) по сравнению со II триместром).

Установлена большая сопряженность гестагенотерапии при беременности как компонента сохраняющей терапии с ростом ММ. В Группе II прием прогестинов во время беременности сопряжен с ростом миоматозных узлов, как при отсутствии антирецидивной терапии (ОШ=7,50, 95% ДИ 2,90–19,42), так и антирецидивной терапии ММ антигестагеном ($\chi 2$=42,89, p<0,01).

4.3.3 Особенности родоразрешения

Предпринятый метод родоразрешения отражен в таблице 4.17.

Частота родоразрешения через естественные родовые пути в Группе I была значительно выше чем в группе II (ОШ=9,8, 95% ДИ 5,01-19,18). Преимуществом женщин Группы I явилось наличие подробных протоколов операции лапароскопической МЭ как этапа прегравидарной подготовки с подробным описанием локализации, размеров миоматозных узлов, «глубины» ложа удалённого миоматозного узла, способа восстановления миометрия и т.д. В связи с

этим, путем кесарева сечения (КС) было родоразрешено чуть более ½ женщин, а в Группе II – большинство (соответственно 54% и 92%, p<0,001).

Таблица 4.17 — Метод родоразрешения

Параметр	Группа I (n=150)		Группа II (n=150)		Значимость различий
	абс,	%	абс,	%	
Метод родоразрешения					
Естественные роды	69	46	12	8	$\chi2$=54,95, p<0,001
Кесарево сечение	81	54	138	92	
Длительность родоразрешения					
Естественные роды I периода родов, мин, M±SD	8,71±0,98		8,75±1,03		p=0,91
II периода родов, мин, M±SD	27,5±7,54		30,0±6,91		p=0,55
Родоразрешение путем КС					
Продолжительность КС, мин,	M±SD		M±SD		p<0,001
	41,5±7,47		62,5±33,66		

Необходимо уточнить, что в Группе I TOLAM оказалась более чаще предоставленной (52% (78/150) против 22,67% (34/150), ($\chi2$=27,58, p<0,001; ОШ=3,70 (95%ДИ 2,25-6,09)) и успешной (88,46% (69/78) против 35,29% (12/34), $\chi2$=33,44, p<0,001; ОШ=14,06 (95%ДИ 5, 23-37,77) (рисунок 4.31, а).

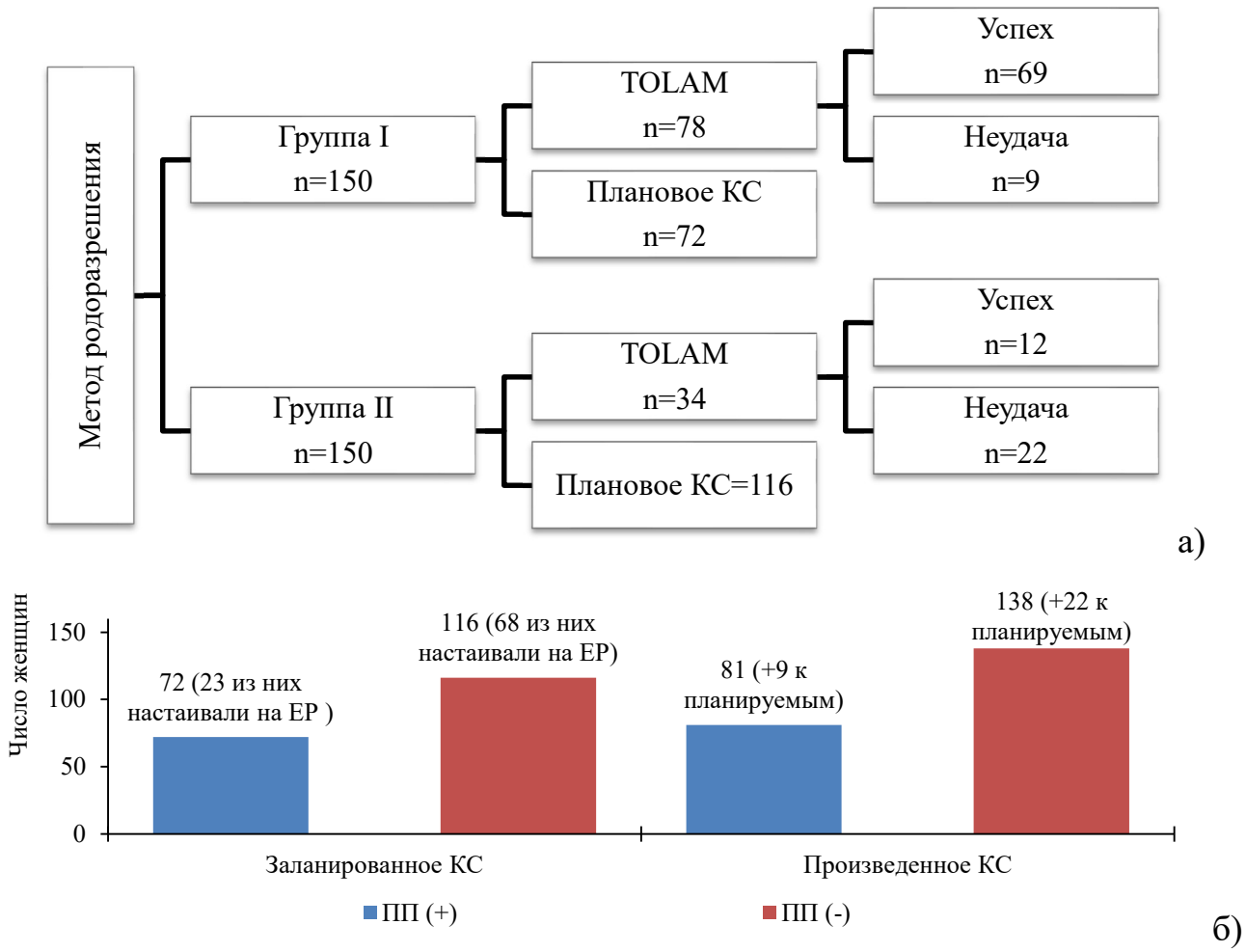


Рисунок 4.31 — Планируемый и реальный метод родоразрешения (а) и несоответствие желаемого метода родоразрешения реальному (б). Примечание: ЕР – естественные роды, КС – кесарево сечение, ПП – прегравидарная подготовка

Реальная частота КС превышала планируемую в обеих группах (Рисунок 4.31, б), более всего в Группе II (+9/81 против +22/116), но статистически незначимо ($\chi2=0,62$, $p=0,43$). Сожаление о методе родоразрешения высказало исключительно КС, значительно чаще в Группе II (суммарно – 60% (90/150) против 21,33% (32/150) ($\chi2=46,47$, $p<0,001$; ОШ=5,53, 95%ДИ 3,32-9,20). Значимость различий определило несогласие женщин с предстоящим КС при его планировании (58,62% (68/116) против 31,94% (23/72), $\chi2=11,61$, $p<0,001$; ОШ=3,02, 95% ДИ 1,63-5,60). При дополнительно возникшей потребности в КС при неудачной попытке вагинальных родов после МЭ (TOLAM) частота недовольных пациенток была сопоставима в обеих группах (15,94% (22/138) против 11,11% (9/81), $\chi2=0,62$, $p=0,43$).

Прогресс родов оценивали на основании партограмм (рисунок 4.32).

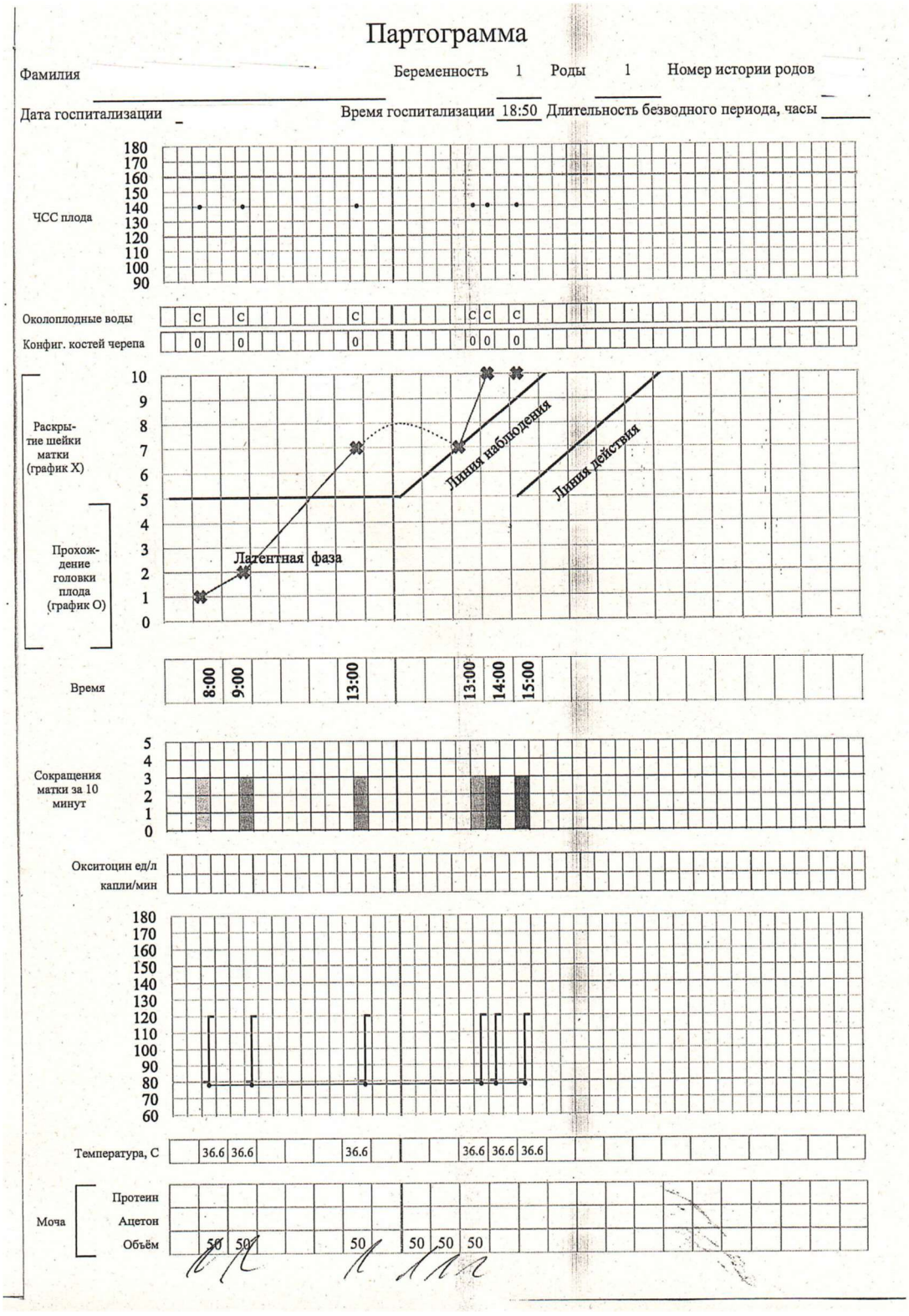


Рисунок 4.32 — Партограмма пациентки с рубцом на матке после миомэктомии

Продолжительность родоразрешения через естественные родовые пути оказалась сопоставимой в группах. Учитывая необходимость расширения объёма

операции в связи с МЭ, АИП у женщин Группы II, объяснимо более продолжительное время родоразрешения путем операции КС в сравнении с Группой I (41,5±2,36 и 62,5±7,93 минут соответственно, $p<0,001$), достигающее 120 минут.

Анализ осложнений родоразрешения показал значимое преобладание их частоты в Группе II (таблица 4.18).

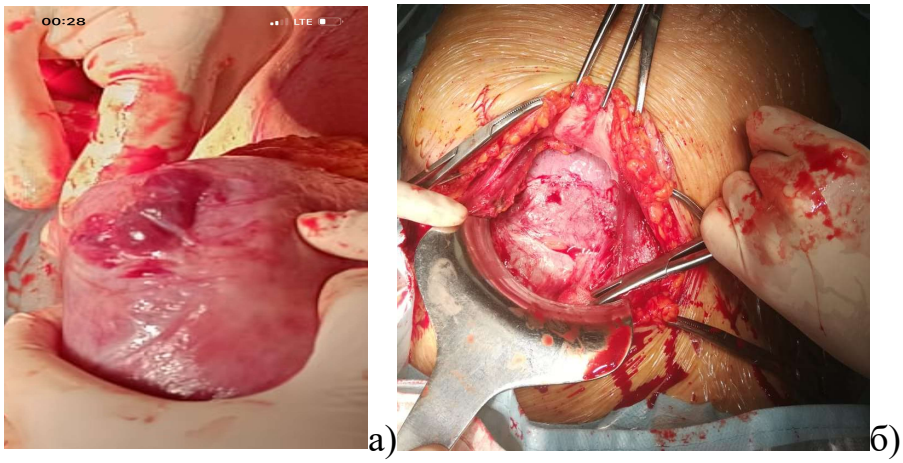
Таблица 4.18 — Осложнения родоразрешения

Осложнения	**Группа I**		**Группа II**		Значимость различий ($\chi 2$, p)
	n	%	n	%	
Осложнения родов через естественные родовые пути					
	(n=69)		(n=12)		
Первичная слабость родовой деятельности	3	4,35	5	41,67	$\chi 2$=15,99, p<0,001
Дискоординация родовой деятельности	1	1,45	3	25	$\chi 2$=7,58, p=0,006
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1	1,45	3	25	$\chi 2$=7,58, p=0,006
Прогрессирующая интранатальная гипоксия плода	4	5,8	9	75	$\chi 2$=31,38, p<0,001
Угрожающий разрыв матки	0	0	2	16,67	5,89, p=0,02
Осложнения КС					
	(n=81)		(n=138)		
Интраоперационная визуализация дефекта миометрия после МЭ	4	4,94	91	65,94	$\chi 2$=74,87, p<0,001
Консервативная миомэктомия при КС	6	7,41	27	19,57	$\chi 2$=4,98, p=0,03
Аномалии инвазии плаценты					
Всего	n=150		n=150		
	0	0	16	10,67	$\chi 2$=16,90, p<0,001
Placenta accreta	0	0	11	7,33	$\chi 2$=11,42, p<0,001
Placenta increta	0	0	2	2,33	$\chi 2$=2,01, p=0,16
Placenta percreta	0	0	3	2	$\chi 2$=3,03, p=0,08

Характерным отличием женщин Группы II при естественном родоразрешении явились первичная слабость родовой деятельности (ОШ=15,71, 95% ДИ 3,08-80,18), дискоординация родовой деятельности (ОШ=22,67, 95% ДИ 2,12-241,89), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ОШ=22.67 (95%ДИ 2,12-241,89), прогрессирующая интранатальная гипоксия плода ОШ=48,75 (95%ДИ 9,35-254,18). Угрожающий разрыв матки (рисунок 4.31, а) показан исключительным маркером Группы II (16,67%, $\chi 2=5,89$, $p=0,02$).

Клинический случай угрожающего разрыва (расползания) матки

Пациентка И., 32 лет. В анамнезе одни роды. Через год после родов выявлена миома матки интерстициально-субсерозной локализации, d=3 см, с локализацией в дне матке. В течение 3 лет лечение не получала, узел увеличился до d=5 см. Выполнена лапароскопическая МЭ. Через 5 месяцев после операции без ПП самостоятельно наступила беременность. На учете в ЖК с 12 недель. Выписка и протокол операции не предоставлены. В скриннинговых УЗИ и в родах области рубца после МЭ не описаны. В 38 недель спонтанно начались роды, осложнившиеся слабостью родовой деятельности на 4 см раскрытия зева шейки матки. Выполнено экстренное кесарево сечение. Интраоперационно выявлен несостоятельный рубец на матке в области дна длиной 5 см (Рисунок 4.33, а).



а) б)

Рисунок 4.33 — Интраоперационная (во время кесарева сечения) визуализация несостоятельного рубца на матке после лапароскопической МЭ (а); рубцовая деформация миометрия после лапароскопической МЭ (б)

При КС выявлена более характерная для Группы II рубцовая деформация миометрия (Рисунок 4.32, б) в области лапароскопической МЭ (ОШ= 37,27, 95%ДИ 12,85-108,12), необходимость расширения объема операции – консервативной МЭ (ОШ=3,04, (95%ДИ 1,20-7,72).

Аномалии прикрепления плаценты показаны исключительным признаком Группы II ($\chi2$=16,90, p<0,001). Реальная частота АИП двукратно превысила предполагаемую по данным УЗИ во II триместре (таблица 8 ранее).

Кровопотеря при естественных родах оказалась сопоставимой в Группе I и Группе II (300,00±65,46 мл и 323,33±86,33 мл, p=0,41; или 5,07±0,63 мл/кг и 5,79±1,52 мл/кг, p=0,10), при КС значимо превышала в Группе II (1109,09±325,44 и 500,0±77,46 мл, p=0,000007; или 14,23±4,85 мл/кг и 6,73±0,98 мл/кг, p=0,00007). Массивная кровопотеря безусловно была сопряжена с АИП. Отметим, что при placenta increta и placenta percreta кровопотеря не превышала 1650 мл. Выполненная метропластика и использование аппаратной реинфузии аутокрови позволили избежать необходимости расширения объема операции вплоть до органоуносящей.

После родоразрешения в интервале времени до выписки из родильного дома пациенток опрашивали об удовлетворенности методом родоразрешения (Таблица 4.19).

Анализ субъективной оценки качества медицинской помощи показал значительные статистические различия в уровне удовлетворенности между группами. Для Группы I было более характерно желание родоразрешения через естественные родовые пути (ОШ=3,36 (95%ДИ 1,57-7,17), а для Группы II – предпочтение планового кесарева сечения из-за боязни перед родами через естественные родовые пути (ОШ=3,36 (95%ДИ 1,57-7,17), неудовлетворенность методом родоразрешения (только при КС) (ОШ=5,53 (95%ДИ 3,32-9,20)), удовлетворенность методом родоразрешения, несмотря на возникшие осложнения (ОШ=1,98 (95%ДИ 1,004-3,89)). Неудовлетворенность объемом предоставленной информации и временем на выбор метода родоразрешения ($\chi2$=6,29, p=0,01) и оказанием давления при выборе метода родоразрешения со стороны родственников ($\chi2$=12,66, p<0,001) высказывали исключительно женщины Группы II.

Положительный эффект поддержки врачей и акушерок пациентки обеих групп отметили с сопоставимо высокой частотой (67,33% против 61,33%, $\chi2=1,18$, $p=0,28$ $\chi2=1,18$, $p=0,28$).

Таблица 4.19 — Общая удовлетворенность методом родоразрешения

Осложнения	Группа I (n=150)		Группа II (n=150)		Значимость различий ($\chi2$, p)
	n	%	n	%	
Желание родоразрешения через естественные родовые пути	140	93,33	121	80,67	$\chi2=10,58$, $p=0,002$
Предпочтение планового кесарева сечения из-за боязни перед родами через естественные родовые пути	10	6,67	29	19,33	
Неудовлетворенность объемом предоставленной информации и временем на выбор метода родоразрешения	0	0	8	5,33	$\chi2=6,29$, $p=0,01$
Оказание давления при выборе метода родоразрешения со стороны родственников	0	0	14	9,33	$\chi2=12,66$, $p<0,001$
Неудовлетворенность методом родоразрешения (КС только)	32	21,33	90	60	$\chi2=46,47$, $p<0,001$
Удовлетворенность методом родоразрешения, несмотря на возникшие осложнения	15	10	27	18	$\chi2=3,99$, $p=0,046$
Положительный эффект поддержки врачей и акушерок	101	67,33	92	61,33	$\chi2=1,18$, $p=0,28$

Очевидно, что у пациенток с ПП (Группа I) вероятность достижения стабильно высоких показателей удовлетворенности, независимо от итогового метода родоразрешения, трансформации родов из «зоны» опасения в «зону» контролируемой безопасности и доверия оказалась значимо выше показателей группы традиционного прегравидарного менеджмента (Группа II) ($p < 0,001$).

Таким образом, для Группы I показано характерным родоразрешение через естественные родовые пути (ОШ=9,8 (95% ДИ 5,01-19,18), подкрепленное наличием информативных протоколов лапароскопической МЭ; желание

родоразрешения через естественные родовые пути (ОШ=3,36 (95%ДИ 1,57-7,17); вероятность стабильно высокой удовлетворенности родами (p<0,001) вне зависимости от метода родоразрешения, возможность трансформации родов из категории эмоционального опасения в состояние контролируемой безопасности и доверия.

Женщин Группы II отличали: при естественном родоразрешении – первичная слабость родовой деятельности (ОШ=15,71, 95% ДИ 3,08-80,18), дискоординация родовой деятельности (ОШ=22,67, 95% ДИ 2,12-241,89), ПОНРП (ОШ=22.67 (95%ДИ 2,12-241,89), прогрессирующая интранатальная гипоксия плода ОШ=48,75 (95%ДИ 9,35-254,18); угрожающий разрыв матки (16,67%, $\chi 2$=5,89, p=0,02); при КС – более продолжительное родоразрешение (62,5±7,93 мин и 41,5±2,36 мин, p<0,001); выявление рубцовой деформации миометрия в области лапароскопической МЭ (ОШ= 37,27, 95%ДИ 12,85-108,12), необходимость расширения объема операции – консервативной МЭ (ОШ=3,04, (95%ДИ 1,20-7,72); АИП ($\chi 2$=16,90, p<0,001) с двукратным превышением реальной частоты в сравнении с предполагаемой по данным УЗИ во II триместре; превышающая кровопотеря (1109,09±325,44 мл и 500,0±77,46 мл или 14,23±4,85 мл/кг и 6,73±0,98 мл/кг, p=0,00007) вплоть до 1650 мл по причине АИП; риски расширения объема операции вплоть до органоуносящей при отсутствии условий для метропластики, возможностей аппаратной реинфузии аутокрови; предпочтение планового кесарева сечения из-за боязни перед родами через естественные родовые пути (ОШ=3,36 (95%ДИ 1,57-7,17), неудовлетворенность методом родоразрешения при КС (ОШ=5,53 (95%ДИ 3,32-9,20)), объемом предоставленной информации и временем на выбор метода родоразрешения ($\chi 2$=6,29, p=0,01), оказание давления при выборе метода родоразрешения со стороны родственников ($\chi 2$=12,66, p<0,001); удовлетворенность методом родоразрешения, несмотря на возникшие осложнения (ОШ=1,98 (95%ДИ 1,004-3,89)).

С учетом исхода беременности нами разработан on-line бланк для контроля прегравидарного менеджмента после лапароскопической МЭ, учитывающий исходы беременности (Приложение 1), памятка для пациентки для подготовки к

разговору с врачом / врачей о прегестационных рисках после лапароскопической МЭ (Приложение 2). Доступ к электронной версии бланка осуществляется по прямой ссылке или посредством сканирования QR-кода https://get-qr.com/rrcH7Y или  , памятки для пациентки/врачей – https://get-qr.com/gkjBw4 или  .

4.3.4 Особенности послеродового периода

Субинволюция матки осложнила послеродовый период у женщин обеих групп (таблица 4.20).

Таблица 4.20 — Осложнения послеродового периода

Параметр	Группа I (основная)		Группа II (сравнения)		Значимость отличий (p)
	n	%	n	%	
Субинволюция матки	13 из 150	8,67	39 из 150	26	$\chi2$=15,73, p<0,001
после родов через естественные родовые пути	4 из 69	5,8	6 из 12	50	$\chi2$=14,6, p<0,001
после КС	9 из 81	11,11	33 из 138	23,91	$\chi2$=4,60, p=0,03
Позднее послеродовое кровотечение (ППРК)	2 из 150	1,33	9 из 150	6	$\chi2$=3,4, p=0,07
после родов через естественные родовые пути	0	0	4 из 12	33,33	$\chi2$=17,62, p<0,001
после КС	2 из 69	2,9	5 из 138	3,62	$\chi2$=0,02, p=0,89
Объем кровопотери при ППРК					
Параметр	мл				p=0,005
M± SD	325±35,36		350±70,71		
Min	300		250		
Max	350		500		

Субинволюция матки выявлялась значимо чаще у женщин Группы II (ОШ=3,70, 95% ДИ 1,88-7,28), как после родов через естественные родовые пути (ОШ=16,25, 95% ДИ 3,57-74,05), так и после КС (ОШ=2,51, 95% ДИ 1,14-5,57).

Позднее послеродовое кровотечение (ППРК) отмечалось значимо чаще у женщин Группы II (ОШ=4,72, 95% ДИ 1,003-22,24), более всего после естественных родов ($\chi 2$=17,62, p<0,001). Средний объём кровопотери при ППРК в Группе I не превышал 350 мл, в среднем оказался значимо меньше (325±35,36 мл и 350±70,71 мл, p=0,005).

Таким образом, Осложненное течение послеродового периода более характерно для Группы II и обусловлено:

– субинволюцией матки (ОШ=3,70, 95% ДИ 1,88-7,28), после родов через естественные родовые пути (ОШ=16,25, 95% ДИ 3,57-74,05) и КС (ОШ=2,51, 95% ДИ 1,14-5,57);

– ППРК (ОШ=4,72, 95% ДИ 1,003-22,24), чаще после естественных родов ($\chi 2$=17,62, p<0,001); большим объёмом кровопотери (350±70,71 мл и 325±35,36 мл, p=0,005).

На основании полученных данных представилось возможным установить особенности течения гестации пациенток, перенесших ранее органосохраняющее лечение ММ, сравнить его особенности при выполненной персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки и традиционных подходов, взаимосвязь с исходами беременности и родов.

Обозначены особенности прегравидарного интервала репродуктивного риска после МЭ, преимущества персонализированного и слабые стороны традиционных прегравидарных подходов после органосохраняющего лечения ММ у условно-фертильных пациенток (рисунок 4.34).



Рисунок 4.34 — Преимущества персонализированного прегравидарного подхода

Представленная схема является многофакторным базисом, обосновывающим патогенетическую сложность формирования постмиомэктомического рубца, переводящая ракурс технической хирургии в область репаративной биологии и молекулярной медицины.

Заслуживает внимания следующий хирургический аспект. Высокая частота встречаемости миоматозных узлов с интрамуральным компонентом (85% и более) отражает глубину повреждения миометрия при энуклеации. Формирование рубца после столь масштабных дефектов требует не только механического сопоставления тканей, но обеспечение репарации миометрия для сохранения репродуктивного потенциала.

Не менее важным является выявленная специфика микробиологического профиля пациенток – верификация нестерильности (84%). Наличие специфической микробиоты в ложе узла (Peptococcus sp., Bacteroides sp. и др.) позволяет

рассматривать зону рубца на матке после МЭ как биологически активный очаг, где микробный фактор может выступать ингибитором полноценного ангиогенеза и коллагенообразования. Выделение до 4 микроорганизмов в низком титре (КОЕ) патогенетически обосновывает необходимость таргетной антибактериальной профилактики у 34% женщин, что является важным элементом предложенного нами персонализированного менеджмента. Гистологические и ИГХ-паттерны формируют молекулярный фундамент персонализации антирецидивной терапии, переводя диагностику на уровень молекулярного профилирования. Сочетание Ki67 (20%) и митотически активного гистотипа (18,67%) четко выделяет группу высокого риска потенциального рецидива ММ, требующую персонализированной антирецидивной терапии. Распределение экспрессии рецепторов прогестерона с выделением критического порога H-score является работающим инструментом таргетной терапии – ключевым критерием для выбора препаратов. Соотношение уровней Bcl-2 (48%) и p53 (6,67%) свидетельствует о блокаде механизмов программируемой клеточной гибели, что объясняет автономность роста узлов и их потенциальную резистентность к стандартным гормональным воздействиям.

Резюме. Представленный комплексный анализ хирургических, микробиологических и молекулярно-биологических характеристик позволил научно обосновать переход от унифицированного подхода к персонализированной стратегии ПП, обеспечивающей таргетный контроль над процессами репарации миометрия после МЭ и его патологической пролиферации (ростом ММ).

Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые преимущества разработанного алгоритма персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки (ПП) в сравнении с традиционным менеджментом пациенток после МЭ, что схематично отражено на Рисунке 4.35 ниже.

Преимущества персонализированной поэтапной прегравидарной подготовкив сравнении с традиционной	большая вероятность удаления 2 узлов субсерозно-интрамуральной локализации (p=0,008), большим числом удаленных узлов (1,52±0,75 и 1,28±0,51, p=0,001); не удалением от 1 до 5 миоматозных узлов по причине мелкого размера (11 мм) или их перешеечной локализации (15,81±2,68 мм); –таргетность (патогенетическая обоснованность) фармакотерапии (p<0,001); –обеспечение условий для полноценной репарации миометрия – большим возрастом рубца на матке (не менее 12 мес, p<0,001); контролируемым более продолжительным интервалом восстановления фертильности после лапароскопической МЭ (4,41±2, 58 и 3,58±1,61 (p<0,001); –большая вероятность предоставления TOLAM (ОШ=3,70) и ее успеха (ОШ=14,06) с частотой 88,46%; родоразрешения через естественные родовые пути (ОШ=9,8).
Слабые стороны традиционных прегравидарных подходов в сравнении с персональзированными	большей частотой удаления узлов субсерозно-интрамуральной локализации (ОШ=12,72); бОльшими размером удаленного узла – вплоть до 150 мм (65,51±22,60 мм в сравнение с 52,59±22,54 мм, p=0,0009); большим размером оставшегося узла (13,88±3,00 мм и 9,5±0,58 мм, p=0,02); –преимущественной локализацией ММ Типа 5 (частота более чем 85%); длиной разреза на матке 136,39±17,46% (до 200%) после МЭ от диаметра удаленного миоматозного узла локализаций Типов 4-6; наибольшим превышением размера разреза на матке по отношению к диаметру узла при локализации ММ Типа 4 в сравнении с Типом 5 (154,21±19,70% и 132,29±7,85%, p=0,002) и Типа 6 (154,21±19,70% и 125,29±10,8%, p=0,0009).; –нерациональный выбором антирецидивной терапии – отказ от СМРП (p<0,001), выбором терапии of label (44,19%) (КОК (37,21%, p<0,001, гестагенов (6,98%, p=0,002); –неконтролируемая фертильность после МЭ, наступление у 46% женщин беременности при «свежем» рубце (менее 12 мес); –более осложненной беременность, обусловленной: в I триместре – угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=2,83) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,1); более низким индексом васкуляризации хориона (VI) (11,78±2,22 и 13,36±2,44, p<0,001); во II триместре –угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,57) и с их наличием (ОШ=5,09), УЗИ маркерами АИП (p=0,08); в III (1,79-4,94); ПР в целом (ОШ=2,74), умеренной тяжести в частности (ОШ=2,54); ЗРП (ОШ=2,57) и маловодием (ОШ=4,0); –исключительной осложненностью беременности: в III триместре – ПОНРП (p=0,008), предлежанием плаценты (p<0,001), АИП по УЗИ (p=0,005); вторичными изменениями узлов с характерной симптоматикой (p<0,001) или только по УЗИ (p=0,002). –ростом оставшихся после МЭ узлов в I-м (18,25±3,92 мм и 11±0,82 мм, p=0,005), II-м (24,63±5,26 мм и 15,25±1,89 мм, p=0,007) и III триместрах беременности (33,38±8,70 мм и 16±1,41 мм, p=0,003); значимым внутригрупповым приростом размера узла в I триместре до 18,25±3,92 мм (p=0,01), во II триместре до 24,63±5,26 мм (в сравнении с I триместром p=0,01), в III триместре 33,38±8,70 мм (в сравнении со II p=0,01). –ростом миоматозных узлов приеме прогестинов во время беременности при отсутствии антирецидивной терапии (ОШ=7,50) или необоснованной терапии мифепристоном (p<0,01); –развитие первичной слабости (ОШ=15,71) или дискоординации родовой деятельности (ОШ=22,67), ПОНРП (ОШ=22,67), прогрессирующей интранатальной гипоксией плода (ОШ=48,75); угрожающим разрывом матки (16,67%, p=0,02); при КС – более продолжительным родоразрешением (62,5±7,93 мин и 41,5±2,36 мин, p<0,001); визуализацией рубцовой деформации миометрия после миомэктомии (ОШ= 37,27), необходимость консервативной МЭ при КС (ОШ=3,04); АИП (p<0,001) с двукратным превышением реальной частоты в сравнении с предполагаемой; большей кровопотерей (1109,09±325,44 мл и 500,0±77,46 мл или 14,23±4,85 мл/кг и 6,73±0,98 мл/кг, p=0,00007) вплоть до 1650 мл по причине АИП; –более вероятное сожаление о родоразрешени путем КС (ОШ=5,53), преимущественно на этапе его планирования (ОШ=3,02). –более осложненным послеродовым периодом по причине: субинволюции матки (ОШ=3,70), после родов через естественные родовые пути (ОШ=16,25) и КС (ОШ=2,51); ППРК (ОШ=4,72), чаще после естественных родов (p<0,001); большим объёмом ППРК (350±70,71 мл и 325±35,36 мл, p=0,005).

Рисунок 4.35 — Преимущества и слабые стороны разных прегравидарных походов после МЭ

Предствленная выше схема убедительно демонстрирует, что персонализированная многоэтапная ПП (с учётом типа узла, размера, локализации, качества рубцевания, выбора таргетной фармакотерапии и контролируемой с помощью КОК отсрочки зачатия до полной репарации миометрия) позволяет существенно снизить акушерские и перинатальные риски, повысить частоту успешных TOLAM и естественных родов, в то время как традиционные подходы ассоциированы с выраженным увеличением осложнённости беременности, родов и послеродового периода, преимущественно за счёт неоптимальной хирургической техники, неконтролируемой репарации и нерациональной медикаментозной поддержки.

Таким образом, применение персонализированной ПП демонстрирует статистически значимое превосходство ($p<0,001$) по ключевым хирургическим и акушерским показателям. Научное обоснование разработки системы контроля фертильности, антирецидивной и прегравидарной подготовки у женщин с органосохраняющим лечением миомы матки, обоснование её экономической целесообразности будет изложено в следующей главе.

ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБСОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО АЛГОРИМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ

5.1 Возможности стратификации женщин с высокой и низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения миомы матки. Прогнозирование исходов гестации

На основании полученных результатов и установленных значимых различий объективных параметром при помощи моделей логистической регрессии нам удалось обозначить пороговые значения признаков (классификаторов), различающих женщин с высокой и низкой приверженностью к ПП после МЭ (таблица 5.1).

Таблица 5.1 — Прегравидарные классификаторы с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после МЭ

Критерий (x)	Отличительный признак женщин с персонализированной ПП от традиционной	Уравнение Logit-model. Переменные отклика: 0 – ПП нет, 1 – ПП есть
Возраст	Менее 30 лет ($\chi2$=5,63, p=0,02)	y=exp(1,9650823848244+(-,0663683062668)*x)/(1+exp(1,9650823848244+(-,0663683062668)*x))
Длительность заболевания ММ	3,5 лет и менее ($\chi2$=9,31 p=0,002)	y=exp(,46539096705025+(-,1337264984556)*x)/(1+exp(,46539096705025+(-,1337264984556)*x))
Максимальный размер удаленного узла	Менее 110 мм ($\chi2$=10,0 p=0,002)	y=exp(2,4974710113267+(-,0221660968771)*x)/(1+exp(2,4974710113267+(-,0221660968771)*x))
Возраст рубца на матке	Более 14 мес ($\chi2$=101,54 p<0,001)	y=exp(-6,533768785209+(,45660291764369)*x)/(1+exp(-6,533768785209+(,45660291764369)*x))
Количество фертильных циклов	Менее 4 мес ($\chi2$=11,01, p=0,0009)	y=exp(,71891877202702+(-,181193263834)*x)/(1+exp(,71891877202702+(-,181193263834)*x))

Оказалось, что женщины с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после МЭ моложе 30 лет, с длительностью заболевания ММ не более 3,5 лет, миоматозный узел которых не достиг 110 мм, соблюдающие условия контрацепции для достижения возраст рубца на матке после МЭ более 14 мес., и беременность у них наступает в течение первых 4 фертильных циклов. Соответственно, критериями женщин с низкой приверженностью к прегравидарной подготовке после МЭ, что важно для формирования групп диспансерного наблюдения, характерны противоположные тренды, заведомо более неблагоприятные: возраст старше 30 лет с известными возрастными рисками снижения естественной фертильности; длительность заболевания ММ более 3,5 лет; размер миоматозного узла более 110 мм в диаметре, ведущий к большему размеру дефекта миометрия при МЭ; более высокая вероятность наступления беременности при «свежем» рубце на матке после МЭ.

С целью определения наиболее значимых прогностических критериев, ассоциированных с числом фертильных циклов до наступления беременности после органосохраняющего лечения ММ, был применен математико-статистический метод выбора признаков (Feature selection). Пороговый уровень статистической значимости был принят как $p < 0,05$. Сводные данные анализа представлены в таблице 5.2.

В данной таблице показатель $\chi 2$ и p выступают как индикаторы веса (значимости) фактора. Математическая сопряженность признаков возрастает при увеличении значений $\chi 2$ и соответствующем снижении величины p, что указывает на высокую степень неслучайности связи между исследуемым предиктором и темпами наступления гестации.

В структуре выявленных прегестационных факторов наибольшим прогностическим весом (критерий $\chi 2$) обладают параметры, характеризующие объем перенесенного оперативного вмешательства и особенности последующего ведения пациентки. В частности, максимальная статистическая значимость зафиксирована для таких факторов, как проведение прегравидарной подготовки ($\chi 2 = 11,13$; $p < 0,001$), количество и максимальный размер миоматозных узлов,

оставшихся после МЭ ($\chi2 = 11,13$; $p < 0,001$). Высокий предиктивный потенциал также продемонстрировал фактор проведения антирецидивной терапии ($\chi2 = 10,13$; $p < 0,001$).

Таблица 5.2 — Прегестационные риск-факторы скорости зачатия после органосохраняющего лечения ММ

Предиктор	$\chi2$	p
Антирецидивная терапия	10,13	<0,001
Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	11,13	0,001
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	11,13	0,001
Прегравидарная подготовка	11,13	0,001
Количество оставшихся после миомэктомии узлов	11,13	0,001
Возраст рубца после миомэктомии до наступления настоящей беременности, месяцы	3,19	0,001
Гистотип ММ	5,56	0,004
Максимальный размер оставшихся через 6 мес. миоматозных узлов (на фоне приёма КОК)	5,39	0,005
Вредные привычки	3,85	0,010
Экспрессия маркера Bcl-2	6,3	0,010
Субсерозно-интерстициальная локализация, количество узлов	4,07	0,045
Химический (спермициды)	4,02	0,046

В структуре выявленных прегестационных факторов сформировалось ядро из четырех признаков, обладающих абсолютно эквивалентным и наивысшим прогностическим весом ($\chi2 = 11,13$; $p = 0,001$). В эту группу вошли как анатомо-хирургические параметры (количество оставшихся после МЭ узлов, их число и максимальный размер через 6 месяцев), так и управляемый терапевтический фактор — проведение прегравидарной подготовки. Математическое равенство критериев $\chi2$ для столь разнородных признаков свидетельствует об их глубокой клинической сопряженности (ковариации) в исследуемой выборке. Это указывает на то, что тяжесть исходного анатомического повреждения миометрия (наличие и размер остаточных миоматозных очагов) в реальной клинической практике жестко детерминирует необходимость проведения преконцепционной реабилитации.

Молекулярно-биологические свойства опухоли, выражающиеся в гистотипе ММ ($\chi2 = 5,56$; $p = 0,004$) и уровне экспрессии маркера апоптоза Bcl-2 ($\chi2 = 6,30$; p

= 0,010), также вносят весомый вклад в прогнозирование темпов восстановления фертильности. Статистически значимыми, но менее весомыми оказались анамнестические и поведенческие предикторы, включая использование химических методов контрацепции (спермицидов) в анамнезе ($\chi2 = 4,02$; $p = 0,046$) и наличие вредных привычек ($\chi2 = 3,85$; $p = 0,010$).

Таким образом, ранжирование предикторов по степени их статистической сопряженности с темпами восстановления фертильности, где базовыми детерминантами выступают анатомо-хирургические характеристики – объем и радикальность перенесенной МЭ. Однако анатомо-функциональное состояние матки после операции и выполнение ПП выступают как две неразрывные, взаимно дополняющие стороны единого процесса восстановления фертильности, обладающие одинаковой силой влияния на темп последующего зачатия. Непосредственно к этому примыкает фактор антирецидивной терапии, который по своей прогностической ценности практически не уступает. Предложенный комплекс персонализированной ПП выступает в качестве критически важного, патогенетически обоснованного инструмента управления фертильностью у данного контингента больных.

Аналогично проанализированы риск-факторы осложнений беременности после органосохраняющего лечения ММ, формирующиеся как в прегестационном периоде, так и в прогрессе гестации (Таблица 5.3).

Факторы со значимостью $p < 0,001$ относятся к категории «критических» предикторов: прегравидарная подготовка и антирецидивная терапия имеют максимальные значения ($\chi2=151$ и $\chi2=154$), относя их безусловным факторам риска СВ с отслойки хориона или АИП. К сильным предикторам ($0,001 < p < 0,01$) относятся такие биологические маркеры, как Ki-67, p53, Bcl-2, и гистотип ММ, отражают исходный фон, на котором протекает беременность. К слабым ($0,01 < p < 0,05$) – возраст женщины, место жительства, ИМТ, семейное положение, возраст впервые выявленной ММ, длительность заболевания ММ, субсерозно-интрамуральная локализация, количество узлов, микробиота ММ, количество фертильных циклов.

Таблица 5.3 — Прегестационные риск-факторы осложнений гестации после органосохраняющего лечения ММ

Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)		
Предиктор	$\chi 2$	p
Антирецидивная терапия	47,95	<0,001
Прегравидарная подготовка	33,33	<0,001
Экспрессия Ki-67	33,33	<0,001
Экспрессия p53	33,33	<0,001
Экспрессия Bcl-2	33,33	<0,001
Гистологический тип ММ	33,33	<0,001
Микробиота ММ	33,33	0,000003
Возраст рубца	29,08	0,0006
Семейное положение	8,49	0,04
Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)		
Прегравидарная подготовка	151,00	<0,001
Антирецидивная терапия	151,00	<0,001
Возраст впервые выявленной ММ	20,71	0,01
Место жительства	3,90	0,048
Угрожающий самопроизвольный аборт без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)		
Антирецидивная терапия	46,24	<0,001
Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед отменой КОК	36,30	<0,001
Экспрессия Bcl-2	15,43	0,0005
Экспрессия Ki-67	14,88	0,0006
Гистологический тип ММ	14,86	0,0006
Экспрессия p53	14,73	0,0006
Размер узла, удаленного при миомэктомии	24,77	0,0008
Прегравидарная подготовка	14,67	0,0001
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	23,95	0,002
Вредные привычки	13,08	0,002
Микробиота ММ	15,00	0,01
ИМТ	16,24	0,04
Угрожающим СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)		
Размер узла, удаленного при МЭ	98,66	<0,001
Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед отменой КОК	13,71	0,008
ИМТ	19,71	0,01
Количество фертильных циклов	18,02	0,01

Продолжение таблицы 5.3

Возраст, лет	17,45	0,03
Длительность заболевания ММ, лет	15,68	0,03
Субсерозно-интрамуральная локализация, количество узлов	4,11	0,04
АИП		
Давность рубца	117,31	<0,001
Антирецидивная терапия	154	<0,001
Прегравидарная подготовка	154	<0,001
Количество резидуальных узлов после МЭ	38,06	0,000003
Вредные привычки	9,85	0,007
Место проживания	7	0,008

С учетом срока беременности просматривается следующая закономерность. Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты в I триместре оказался взаимосвязан с особенностями ИГХ и микробиоты – факторами, определяющими риски на уровне имплантации и раннего прогресса беременности, «качества» эндометрия/миометрия. Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты во I/ или II триместре значимо сопряжен с особенностью ПП и антирецидивной фармакотерапии, а во II триместре с «механическими факторами» – размером оставшихся узлов, размером удаленных узлов, что может сказываться на способности миометрия «вынашивать» беременность, адаптироваться к нарушению кровотока из-за роста матки, формирования плаценты и т.д.

Детерминанты осложнений беременности (угрожающего СВ с отсутствием и наличием признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре, угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности, АИП) можно условно разделить на разновременные не гестационные риск-факторы: общие клинико-анамнестические; анамнестические, микробиологические, гистологические и ИГХ особенности ММ; обеспечение профилактики роста (рецидива) ММ; обеспечение профилактики осложнений гестации; временной интервал для репарации миометрия после МЭ (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 — Негестационные детерминанты осложнений беременности после органосохраняющего лечения ММ

Детерминанты осложнений беременности	Риск-фактор	Угрожающий СВ			АИП
		без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)	с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)	с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)	
1. Клинико-анамнестические	Семейное положение	X			
	Вредные привычки		X		X
	Место жительства		X		X
	Возраст, лет			X	
	ИМТ		X	X	
2. Анамнез ММ	Возраст впервые выявленной ММ		X		
	Длительность заболевания ММ, лет			X	
	Субсерозно-интрамуральная локализация, количество узлов			X	
	Размер узла, удаленного при миомэктомии		X	X	
	Количество резидуальных узлов после МЭ				X
	Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм		X		
	Максимальный размер резидуальных миоматозных узлов перед отменой КОК		X	X	
3. Микробиологические особенности ММ	Микробиота ММ	X	X		
4. Гистологические особенности ММ	Гистологический тип ММ	X	X		
5. ИГХ особенности ММ	Экспрессия Bcl-2	X	X		
	Экспрессия Ki-67	X	X		
	Экспрессия p53	X	X		
6. Профилактика роста ММ	Антирецидивная терапия	X	X		X
7. Профилактика осложнений гестации	Прегравидарная подготовка	X	X		X
8. Условия для репарации миометрия после МЭ	Количество фертильных циклов			X	
	Возраст рубца	X			X

Примечание: X – наличие риск-фактора

Даже при отсутствии «пороговых» значений факторов, гипотетически возможно оценить степень управляемости гестационных осложнений. Указанный в таблице фактор с $p < 0,01–0,001$, это «красный флаг», наличие 2-3 таких факторов усугубляет риски.

С учетом установленных факторов нам удалось создать модели стратификации женщин с высокой приверженностью к прегравидарной подготовке после органосохраняющего лечения ММ, прогнозирования гестационных исходов после персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки. При помощи логистической регрессии (logit–моделей) установлена сопряженность угрозы невынашивания во II триместре беременности с двумя прегестационными УЗ–критериями ММ: максимальным размером удаленного или оставшегося после МЭ узла (таблица 5.5).

Особого внимания заслуживает прогностическая модель для Группы II, где в отличие от общей когорты, риск отслойки хориона/плаценты статистически сопряжен с размерами узлов менее 75 мм. Это может свидетельствовать о превалировании дистрофических, рубцовых и сосудистых нарушений в миометрии при удалении более мелких узлов при лапароскопии и в отсутствии последующей персонализированной ПП, что требует дифференцированного подхода к профилактической терапии в данной группе.

Заслуживают внимания установленные размеры узлов, прогнозируемые по невынашиванию у женщин с МЭ в принципе и при проведении/отсутствии ПП. Из таблицы 5.4 следует, что максимальный размер оставшегося после МЭ узла более 22 мм значимо сопряжен с угрожающим самопроизвольным выкидышем без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности у женщин после МЭ, независимо от того, имелась ПП или нет.

Таблица 5.5 — Прегестационные ультразвуковые предикторы осложнений беременности во II триместре

Осложнение гестации	Контингент	Предиктор	Модель (переменные отклика: 0 – осложнения нет, 1 – осложнение есть)	Отношение шансов
Угр_СВ без отслойки	Когорта	Резидуальный узел > 22 мм	*y=exp(-24,43+1,08x)/(1+exp(-24,43+1,08x))*	2,94
		Удаленный узел >= 130 мм	*y=exp(-4,20+0,03x)/(1+exp(-4,20+0,03x))*	1,03
	Группа II	Удаленный узел > 75 мм	*y=exp(-5,03+0,07x)/(1+exp(-5,03+0,07x))*	1,07
Угр_СВ с отслойкой	Когорта	Удаленный узел >= 80 мм	*y=exp(-6,42+0,08x)/(1+exp(-6,42+0,08x))*	1,08
	Группа I	Удаленный узел >= 90 мм	*y=exp(-6,00+0,07x)/(1+exp(-6,00+0,07x))*	1,07
	Группа II	Удаленный узел < 75 мм	*y=exp(-8,05+0,11x)/(1+exp(-8,05+0,11x))*	1,12
АИП	Когорта	Возраст рубца < 12 мес	*y=exp(220,59-18,38x)/(1+exp(220,59-18,38x))*	0,00000001
		Удаленный узел > 140 мм	*y=exp(-8,06+0,06x)/(1+exp(-8,06+0,06x))*	1,06

Примечание: Угр_СВ без отслойки – угрожающий самопроизвольный выкидыш без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ; Угр_СВ с отслойкой – Угожающий самопроизвольный выкидыш с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ; АИП – аномалии инвазии плаценты

Максимальный размер удаленного узла показан намного более прогностически значимым критерием риска невынашивания беременности. Если угрожающий самопроизвольный выкидыш без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности сопряжен с размером 130 мм и более у женщин после МЭ в принципе, то при отсутствии ПП – с почти двукратно меньшим размером – более 75 мм. Для женщин с ПП данный критерий не явился значимым риск-фактором угрожающего самопроизвольного выкидыша без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности.

Максимальный размер удаленного узла оказался не только значимым риск-фактором угрожающего самопроизвольного выкидыша с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности для женщин после МЭ в принципе (размер узла 80 мм и более). Угрожающий самопроизвольный выкидыш с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре у женщин Группы I был сопряжен с максимальным размером 90 мм и более, что оказалось больше в сравнении с Группой II – менее 75 мм.

Диагностируемые во II триместре беременности УЗ-признаки АИП оказались исключительным маркером Группы II, сопряженными с возрастом рубца на матке после МЭ менее 12 мес.

Следует особо подчеркнуть, что в модели логистической регрессии наиболее информативным предиктором показан максимальный размер резидуального узла (более 22 мм, ОШ=2,94). Согласно полученным нами данным, увеличение оставленного миоматозного узла на 1 мм почти трехкратно (в 2,94 раза) повышает шанс угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты во II триместре, что позволяет классифицировать данный признак как критическую детерминанту риска невынашивания.

Для АИП выявлена сильная обратная зависимость от возраста рубца (b1= -18,38; ОШ < 0,001), что характеризует время заживления миометрия как мощный протективный фактор, и каждый дополнительный месяц безопасного от зачатия

интервала (до достижения порога в 12 месяцев) существенно снижает вероятность аномальной инвазии.

При помощи корреляционного анализа (по Спирмену, r) нами были установлены детерминанты уровня Hb (г/л) крови во II триместре беременности, обоснованные ранговой корреляцией его с прегестационными и гестационными риск-факторами. Обращает внимание близкое к тотальному доминированию прегестационных риск-факторов (8 из 9) – репродуктивных (число абортов и родов в анамнезе), анамнестических особенностей ММ (возраст впервые выявленной ММ, размер максимального удаленного узла, количество и максимальный размер резидуальных узлов через 6 мес. после МЭ), условия для репарации миометрия после МЭ (возраст рубца после МЭ и количество фертильных циклов), и единственный гестационный риск-фактор – индекс васкуляризации хориона (рисунок 5.1).

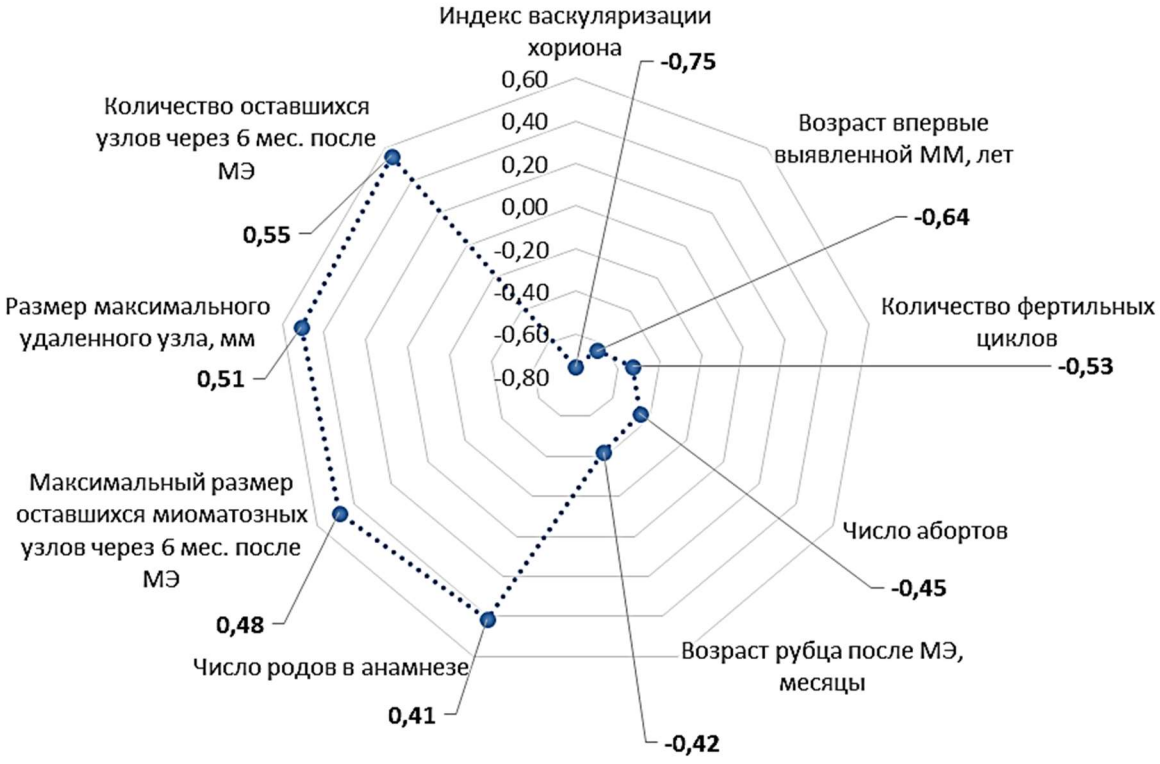


Рисунок 5.1 — Корреляция (ранговая, r) между уровнем Hb крови (г/л) во II триместре беременности и иными признаками

Лепестковая диаграмма корреляционных связей (Рисунок 5.1) является критически важным звеном в патогенетическом обосновании обозначенного в

настоящей работе интервала репродуктивного риска после МЭ, демонстрирует системную связь между гемоглобинемией во II триместре и морфофункциональным состоянием маточно-плацентарной функции.

Корреляционный анализ выявил глубокую взаимосвязь между уровнем гемоглобина (Hb) во II триместре беременности и комплексом клинико-морфологических параметров. Наиболее сильная отрицательная корреляция установлена с индексом васкуляризации хориона (–0,75), что патогенетически обосновывает роль анемии в формировании плацентарной недостаточности. Также выявлена значимая обратная связь с возрастом впервые выявленной миомы матки (–0,64) и количеством фертильных циклов (–0,53).

Прямая корреляционная связь отмечена с характеристиками миоматозных узлов после МЭ: количеством оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ (0,55), размером максимального удаленного узла (0,51) или оставшегося через 6 мес. после МЭ (0,48) и числом родов в анамнезе (0,41). Данные взаимосвязи доказывают зависимость гемоглобинемии пациентки при последующей гестации от прегестационного миома-ассоциированного «статуса». Полученные результаты обосновывают необходимость включения контроля анемии и по показаниям ее коррекции в структуру персонализированной прегравидарной подготовки.

Индекс васкуляризации хориона с учетом использованного антирецидивного препарата оказался сопоставим внутри групп (рисунок 5.2).

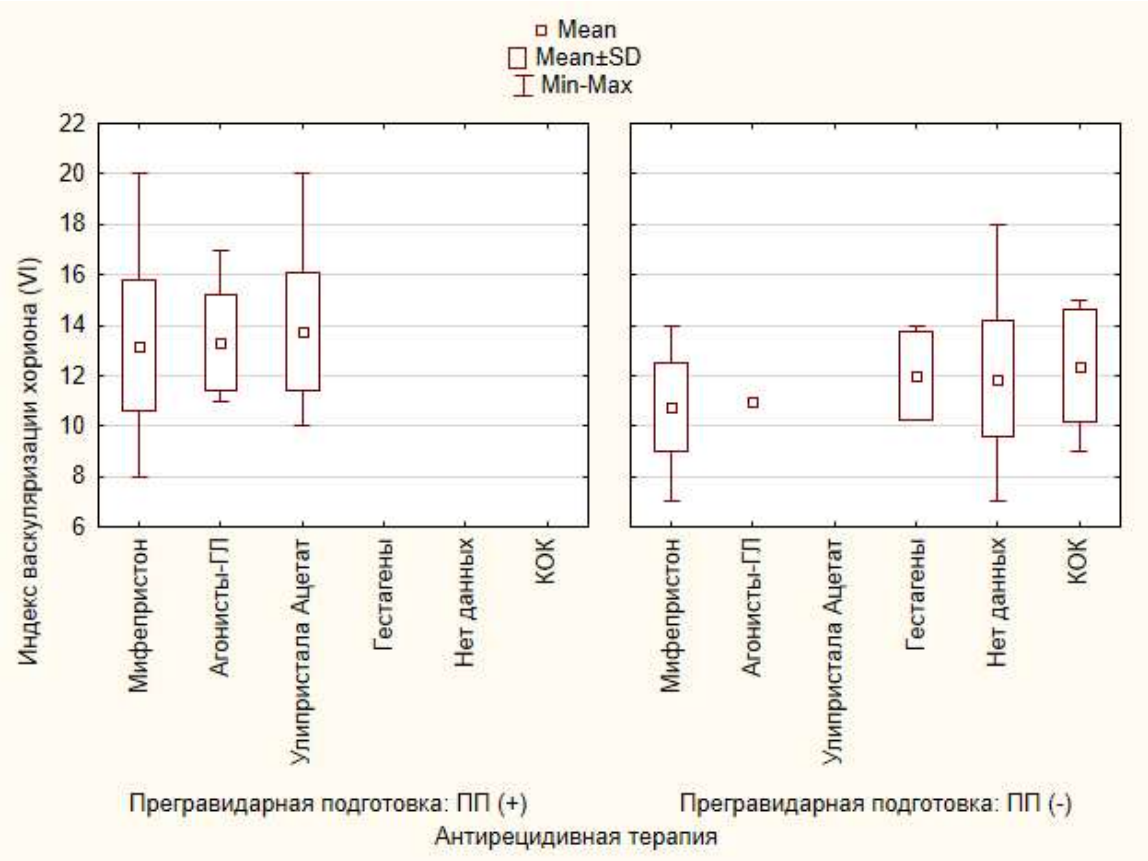


Рисунок 5.2 — Индекс васкуляризации хориона при различной антирецидивной терапии в группах

Детерминантой индекса васкуляризации хориона показано выполнение персонализированной ПП. Персонализированная ПП отличалась более высоким показателем индекса васкуляризации хориона (13,18±2,59 и 10,75±1,74, p=0,0001), пороговое значение – более 12,5 ($\chi 2$=32,78, p<0,001) (рисунок 5.3).

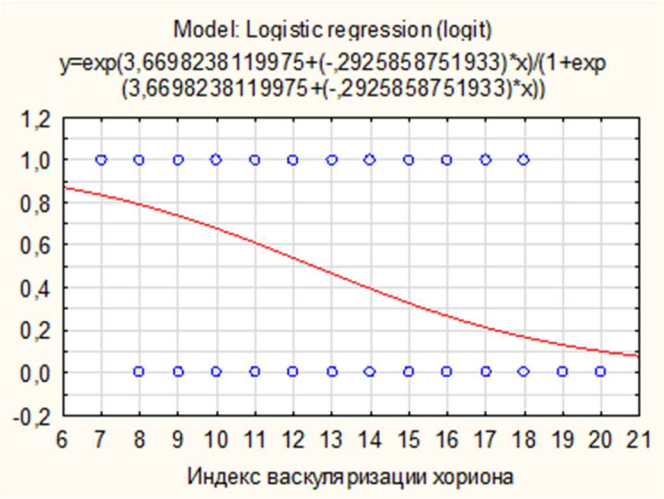
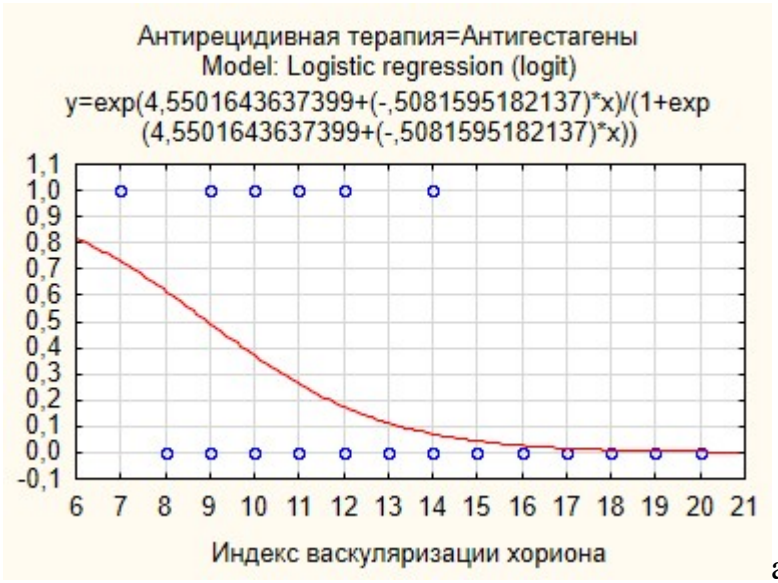


Рисунок 5.3 — Модель прогнозирования индекса васкуляризации хориона, где предиктор – особенности прегравидарной подготовки. Переменные отклика: 0 – традиционная; 1 – персонализированная

Пороговые значения индекса васкуляризации отличались также в зависимости от применяемого антирецидивного препарата: при выполнении персонализированной ПП после назначения антигестагена – были 9,0 и выше у.е., после назначения агонистов-ГЛ – 11,0 и выше у.е. (рисунок 5.4).



а)



б)

Рисунок 5.4 — Модель классификации индекса васкуляризации хориона после антирецидивной терапии антигестагеном (а) и агонистами-ГЛ (б), где предиктор – особенности прегравидарной подготовки. Переменные отклика: 0 – традиционная; 1 – персонализированная

Прегестационной детерминантой дефекта миометрия в области рубца на матке после МЭ показано число микроорганизмов, выделенных в миоматозном ложе: пороговое значение – 2 и более микроорганизмов ($\chi 2=147,02$, $p<0,001$) (рисунок 5.5).

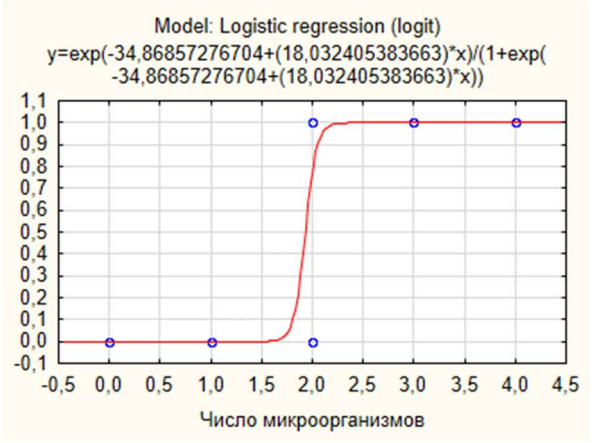


Рисунок 5.5 — Модель прогнозирования дефекта миометрия в области рубца на матке после МЭ, где предиктор — число микроорганизмов, выделенных в миоматозном ложе. Переменные отклика: 0 – дефекта нет; 1 –дефект есть

Представленные данные и статистические модели (Рисунки 5.3–5.5) переводят клинические наблюдения в разряд доказательных закономерностей, подтверждая превосходство персонализированной ПП. Установлено, что ключевой детерминантой полноценного ангиогенеза хориона является характер прегравидарного менеджмента. Использование разработанного алгоритма обеспечивает статистически значимое повышение индекса васкуляризации хориона (13,18±2,59 против 10,75±1,74, p=0,0001). Пороговое значение индекса более 12,5 ($p < 0,001$) выступает надежным предиктором адекватной перфузии плацентарного ложа.

Выявлена дифференцированная зависимость целевых уровней васкуляризации от вида предшествующей фармакотерапии. В рамках персонализированной ПП пороговые значения индекса васкуляризации составили: 9,0 у.е. и выше – после применения антипрогестинов (мифепристон); 11,0 у.е. и выше – после терапии агонистами-ГнРГ. **Это свидетельствует в пользу того, что препарат, выбранный на основе ИГХ-профиля (H-score), формирует специфический рецепторный и метаболический фон для последующего формирования плаценты.**

Впервые математически обоснована критическая роль интраоперационного микробиоценоза. Выделение двух и более микроорганизмов из ложа удаленного

миоматозного узла является мощным предиктором ($p < 0,001$) дефекта миометрия в области рубца при последующей гестации.

Для дополнительного обоснования и подтверждения установленных в настоящем исследовании тенденции, связей, обосновывающих правомочность и эффективность предложенного нами комплекса индивидуализированной поэтапной прегравидарной подготовки женщин, перенесших органосохраняющее лечение миомы матки лапароскопическим доступом, нами был использован дискриминантный анализ (таблица 5.5).

При выполнении дискриминантного анализа оценивалась установленная связь между рисками угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности и множеством факторов: преимущественно – с особенностями анамнеза ММ (длительность ММ; количество и максимальный размер узлов, резидуальных после МЭ; количество резидуальных узлов через 6 мес. после МЭ); условиями для репарации миометрия после МЭ (возраст рубца); общеклиническим маркером – ИМТ (таблица 5.6).

Таблица 5.6 — Множество предикторов угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности

Wilks' Lambda: ,83973 approx. F (6,141)=4,4851 p< ,0003						
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove-1,141	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	0,9315	0,9015	15,4016	0,0001	0,7156	0,2844
Количество резидуальных после миомэктомии узлов	0,8740	0,9608	5,7462	0,0178	0,8245	0,1755
Количество резидуальных узлов через 6 мес. после миомэктомии	0,8534	0,9840	2,2929	0,1322	0,6556	0,3444
Возраст рубца	0,8511	0,9867	1,9047	0,1697	0,9818	0,0182
ИМТ	0,8566	0,9803	2,8379	0,0943	0,5520	0,4480
Длительность заболевания ММ, лет	0,8470	0,9915	1,2132	0,2726	0,5374	0,4626

Параметры уравнения дискриминантной функции, позволяющей прогнозировать угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по

данным УЗИ во II триместре беременности после органосохраняющего лечения ММ с точностью 99,32%, представлены в Таблице 5.7.

Таблица 5.7 — Параметры дискриминации женщин с угрожающим СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности

Параметр уравнения дискриминантной функции	Угрожающий СА во II триместре	
Предиктор	нет	есть
k для максимального размера узла, оставшегося после миомэктомии, мм	2,776	3,88
k для количества резидуальных после миомэктомии узлов	2,999	4,662
k для количества резидуальных узлов через 6 мес. после миомэктомии	-5,298	-7,078
k для возраста рубца	5,382	4,891
k для ИМТ	11,464	12,218
k для длительности заболевания ММ, лет	-5,815	-6,188
Константа	-198,307	-235,978
Точность прогноза: общая – 99,32%	99,31%	100%

Калькулятор прогнозирования вероятности угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ на основании расчета балла дискриминантной функции представлен в **Приложении 3**. Практическая реализация предложенной модели подтверждена Свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025618747 Российская Федерация. «Программа для оценки вероятности угрозы самопроизвольного выкидыша у женщин с органосохраняющим лечением миомы матки» (SpontAb)».

Для прогнозирования прилагается таблица Excel, состоящая из двух разделов (рисунок 5.6).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Результат			Ввод данных					
2	Низкий риск угрожающего СА во II триместре, балл	Высокий риск угрожающего СА во II триместре, балл		Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	Количество оставшихся после миомэктомии узлов	Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	Возраста рубца, мес	ИМТ	Длительность заболевания ММ, лет
3									

Рисунок 5.6 — Демонстрация использования калькулятора оценки риска угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности. Исходный вид

В столбец А3 следует внести из таблицы 5.6 параметры уравнения дискриминантной функции (уравнение линейной регрессии) для отсутствия угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности: = (**-198,307**) +(2,776 *D3)+ (2,999 *E3)+ (-5,298 * F3)+ (5,382*G3)+(11,464*H3)+(-5,815*I3). В столбец В3 внести из таблицы 5.6 параметры уравнения дискриминантной функции для наличия угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности: = (**-235,978**) +(3,88 *D3)+ (4,662 *E3)+ (-7,078 * F3)+ (4,891*G3)+(12,218*H3)+(-6,188*I3). После чего в столбце А3 появится значение константы введенного уравнения – (-198,307) (рисунок 5.7, а), а в столбце В3,соответственно, (-235,978) (рисунок 5.7, б).

A3 =(-198,307) +(2,776 *D3)+ (2,999 *E3)+ (-5,298 * F3)+ (5,382*G3)+(11,464*H3)+(-5,815*I3)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Результат			Ввод данных					
2	Низкий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Высокий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл		Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	Количество оставшихся после миомэктомии узлов	Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	Возраста рубца, мес	ИМТ	Длительность заболевания ММ, лет
3	-198,307								

а)

Результат		Ввод данных					
Низкий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Высокий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	Количество оставшихся после миомэктомии узлов	Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	Возраста рубца, мес	ИМТ	Длительность заболевания ММ, лет
	-235,978						

(б)

Рисунок 5.7 — Внесение уравнения дискриминантной функции для прогнозирования угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ

Далее необходимо в столбцы данных D3-I3 внести реальные значения отобранных предикторов (D2-I2), после чего автоматически рассчитается балл дискриминантной функции и отобразится в столбцах A3 и B3. Так, при максимальном размере узла, оставшегося после МЭ, = 18 мм, количество оставшихся после МЭ узлов = 3, количестве оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ = 2, возрасте рубца = 28 мес., ИМТ = 26 и длительности заболевания ММ = 16 лет вероятность СВ угрожающего СВ во II триместре беременности низкая, так как для данного исхода балл дискриминантной функции оказался выше (205,782 > 189,3) (рисунок 5.8, а).

Результат		Ввод данных					
Низкий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Высокий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	Количество оставшихся после миомэктомии узлов	Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	Возраста рубца, мес	ИМТ	Длительность заболевания ММ, лет
205,782	189,3						

а)

Результат		Ввод данных					
Низкий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Высокий риск угрожающего СА без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре, балл	Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	Количество оставшихся после миомэктомии узлов	Количество оставшихся узлов через 6 мес. после миомэктомии	Возраста рубца, мес	ИМТ	Длительность заболевания ММ, лет
187,943	188,555						

б)

Рисунок 5.8 — Итоговый вид калькулятора при внесении реальных данных

При максимальном размере узла, оставшегося после МЭ, = 22 мм, количество оставшихся после МЭ узлов = 4, количестве оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ = 4, возрасте рубца = 9 мес., ИМТ = 29 и длительности заболевания ММ = 8 лет вероятность СВ во II триместре беременности высокая, так как для данного исхода балл дискриминантной функции оказался выше (188,555 > 187,943) (рисунок 5.8, б).

Предикторами угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности явилось сочетание других факторов: особенности анамнеза ММ (длительность ММ; количество и максимальный размер узлов, оставшихся после МЭ; количество оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ); общеклинический маркер – ИМТ (таблица 5.8).

Таблица 5.8 — Множество предикторов угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности

Wilks' Lambda: 0,63319 approx. F (4,143)=20,710 p< 0,0000						
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove-1,143	p-value	Toler.	1-Toler(R-Sqr.).
Количество оставшихся узлов после МЭ	0,95	0,67	71,24	0,00	0,89	0,11
ИМТ	0,68	0,93	10,39	0,00	0,93	0,07
Максимальный размер узла, оставшегося после МЭ, мм	0,67	0,94	9,02	0,00	0,70	0,30
Количество оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ	0,64	0,99	1,08	0,30	0,74	0,26

Параметры уравнения дискриминантной функции, позволяющих прогнозировать угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности после органосохраняющего лечения ММ с точностью 92% представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 — Параметры дискриминации женщин с угрожающим СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности

Параметр уравнения дискриминантой функции	Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре	
	есть	нет
k для количества резидуальных узлов	0,2158	0,0965
k для ИМТ	5,6822	6,2058
k для максимального размера узла, оставшегося после МЭ	2,221	1,8171
k для количества оставшихся узлов через 6 мес. после МЭ	-3,3188	-2,7632
Константа	-95,6795	-92,6596
Точность прогноза: общая – 92%	52,63%	97,71%

В отличие от прогнозирования угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре точность прогноза при наличии признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ оказалась низкой – 52,63%,

а его отсутствия – 97,91%. Калькулятор прогнозирования вероятности угрожающим СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ на основании расчета балла дискриминантной функции представлено в **Приложении 4**. Практическая реализация предложенной модели подтверждена Свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661523 Российская Федерация. «Программа для оценки вероятности угрозы самопроизвольного выкидыша с признаками отслойки хориона/плаценты во втором триместре беременности после перенесенного в анамнезе органосохраняющего лечения миомы матки» (SpontAbBeg)».

Предикторами аномалий инвазии плаценты показано сочетание двух групп факторов: прежде всего – условия для репарации миометрия после МЭ (возраст рубца и количество фертильных циклов), затем – особенности анамнеза ММ (количество узлов, резидуальных) (таблица 5.10).

Таблица 5.10 — Множество предикторов АИП

Wilks' Lambda: 0,6329 approx. F (3,148)=28,613 p<0 ,0000						
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove-1,148	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Возраст рубца	0,8335	0,7593	46,9086	0,0000	0,4527	0,5473
Количество резидуальных узлов	0,7774	0,8141	33,7963	0,0000	0,9424	0,0576
Количество фертильных циклов	0,6814	0,9289	11,3334	0,0010	0,4616	0,5384

Таблица 5.11 — Параметры дискриминации женщин с АИП

Параметр уравнения	АИП	
	Есть	Нет
k для возраста рубца	5,0402	8,1671
k для количества резидуальных узлов	0,1532	-0,0014
k для количества фертильных циклов	-3,4416	-5,3982
Константа	-35,5129	-55,4773
Точность прогноза: общая – 100%	100%	100%

Прогнозирование АИП у женщин после органосохраняющего лечения ММ показало максимальную точность – 100%. (Таблица 5.11). Калькулятор прогнозирования вероятности АИП на основании расчета балла дискриминантной

функции представлено в **Приложении 5**. Практическая реализация предложенной модели подтверждена Свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025618747 Российская Федерация. «Программа для оценки вероятности угрозы самопроизвольного выкидыша у женщин с органосохраняющим лечением миомы матки» (SpontAb).

Внедрение комплексного метода персонализированной прегравидарной подготовки было апробировано в клинической практике (Группа III — КА, n=568), показало высокую эффективность **прогнозирования** угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (Se=92,86%, Sp=95,18%) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ(Se=86,15%, Sp=93,82%), аномалий инвазии плаценты (Se=94,74%, Sp=92,86%) (таблица 5.12).

Таким образом, настоящее исследование показало значимость прегравидарных детерминант (особенностей анамнеза ММ; условий для репарации миометрия после МЭ; общеклинических особенностей – ИМТ) осложненного течения беременности (рисков СВ и АИП) после органосохраняющего лечения ММ.

Особенности беременности, родов и послеродового периода после органосберегающего лечения матки значимо предопределены не только «миома-» или «рубец-ассоциированными», но социальными, общеклиническими, микробиологическими, гистологическими, иммуногистохимическими, фармакологическими риск-факторами, что требует формирования групп-риска на этапе прегравидарного консультирования и профилактики.

Патогенетически обоснованные ориентиры интервала репродуктивного риска после МЭ (структура и УЗ-маркеры удаленных и резидуальных миоматозных узлов, микробиологические, иммуногистохимические и гистологические паттерны ММ, ассоциированные с фармакотерапией клинико-ультразвуковые особенности эндометрия и молочных желёз) и гестационных осложнений (в прогрессе беременности, при родоразрешении, в пуэрперии) определяют направленность лечебно-профилактических мер после органосберегающего лечения ММ.

Таблица 5.12 — Результат апробации комплексного метода персонализированной прегравидарной подготовки

Эффективность профилактики угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ			
Тест	Прогноз		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	Истинно-положительный	Ложноположительный	86
	78	8	
Отрицательный	Ложноотрицательный	Истинно-отрицательный	164
	6	158	
Всего	84	166	250
Чувствительность = 92,86%			
Специфичность = 95,18%			
Прогностическая ценность положительного результата = 90,7%			
Прогностическая ценность отрицательного результата = 96,34%			
Эффективность профилактики угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ			
Тест	Прогноз		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	Истинно-положительный	Ложноположительный	67
	56	11	
Отрицательный	Ложноотрицательный	Истинно-отрицательный	176
	9	167	
Всего	65	178	243
Чувствительность = 86,15%			
Специфичность = 93,82%			
Прогностическая ценность положительного результата = 83,58%			
Прогностическая ценность отрицательного результата = 94,89%			
Эффективность профилактики АИП			
Тест	Прогноз		Всего
	Положительный	Отрицательный	
Положительный	Истинно-положительный	Ложноположительный	22
	18	4	
Отрицательный	Ложноотрицательный	Истинно-отрицательный	53
	1	52	
Всего	19	56	75
Чувствительность = 94,74%			
Специфичность = 92,86%			
Прогностическая ценность положительного результата = 81,82%			
Прогностическая ценность отрицательного результата = 98,11%			

Апробация разработанной системы контроля фертильности, антирецидивной и прегравидарной подготовки женщин органосберегающего лечения миомы матки в период: 2019–2020 гг. способствовала формированию устойчивого линейного тренда снижения частоты органоуносящего хирургического лечения ММ (r2=0,82) и повышения – консервативной МЭ (r2=0,69) (рисунок 5.9).

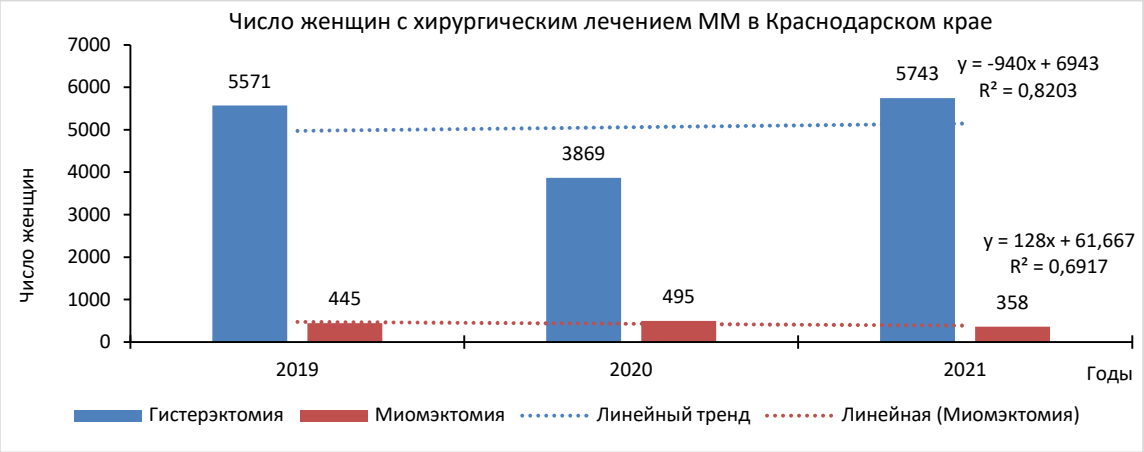


Рисунок 5.9 — Число женщин с хирургическим лечением ММ в Краснодарском крае (2019–2021 гг.)

Выполненный анализ структуры хирургической помощи в Краснодарском крае (2019–2021 гг.) выявил критический дисбаланс тактик лечения ММ: число выполненных гистерэктомий значимо превышало количество органосохраняющих операций (МЭ).

Несмотря на временное снижение общего числа вмешательств в 2020 году, обусловленное, вероятно, ограничениями плановой помощи в период пандемии COVID-19, к 2021 году отмечен рост радикальных операций до 5743 случаев. Линейный тренд гистерэктомий характеризуется высокой степенью аппроксимации (R^2 = 0,8203), что подтверждает системный характер данной тенденции.

В то же время количество МЭ остается на стабильно низком уровне (358–495 случаев в год, R^2 = 0,6917), что подчеркивает актуальность и практическую значимость разработки эффективных алгоритмов органосохраняющего лечения и последующей прегравидарной подготовки для сохранения репродуктивного потенциала женщин в регионе.

Таким образом, реализация разработанного алгоритма позволяет не только минимизировать риски несостоятельности рубца и акушерских осложнений, но и реализовать потенциал естественных родов, что является фундаментом для изменения существующей эпидемиологической парадигмы в пользу органосберегающего менеджмента ММ.

5.2 Точность воспроизведения разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки

При оценке воспроизводимости разработанного комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки выяснилось, что в полном объеме комплекс ПП был реализован только у 48,6% женщин (n=52/107). Структура и частота воспроизводимости каждого этапа комплекса представлена на рисунке 5.10

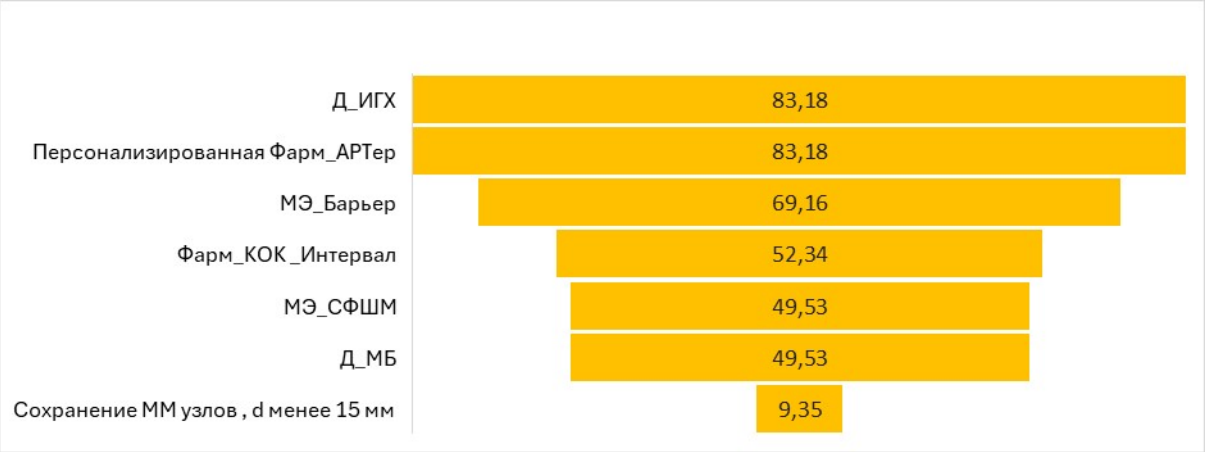


Рисунок 5.10 — Структура и частота (%) воспроизводимости преемственных этапов комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки. Примечание:
Д_ИГХ – диагностика/ иммуногистохимическое исследование;
Д_МБ – диагностика/оценка микробиоты ложа миоматозного узла;
МЭ_Барьер – миомэктомия/ применение противоспаечного барьера;
МЭ_СФШМ – использование самофиксирующегося шовного материала;
Фарм_АРТер – фармакотерапия/ антирецидивная терапия;
Фарм_КОК _Интервал – фармакотерапия – соблюдения интервала приема КОК

Из рисунка следует, что наибольшую воспроизводимостью отличались диагностика (иммуногистохимическое исследование удаленного ММ узла) и последующее назначение таргетной фармакотерапии (83,18%). Назначение в процессе МЭ противоспаечного барьера выполнялось почти 2/3 пациенткам (69,16%), а использование самофиксирующихся нитей для ушивания ложа миоматозного узла, диагностика его микробиоты и соблюдение необходимого временного интервала при приеме КОК осуществлялось менее, чем у 1/2 пациенток. Отрадно, что необходимость сохранения миоматозных узлов диаметром менее 15 мм была менее чем у 1/10 женщин (9,35%).

Осложнения беременности и частота родоразрешения путем КС отображены на рисунке 5.11.

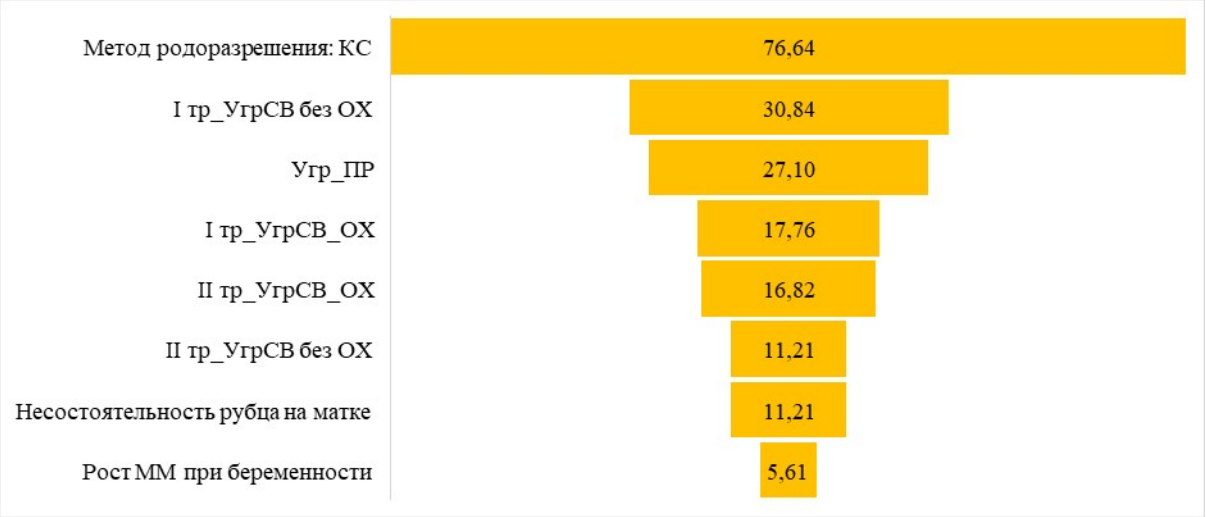


Рисунок 5.11 — Структура и частота осложнений гестации при частичной воспроизводимости комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки.
Примечание: КС – кесарево сечение; ММ – миома матки;
I тр_УгрСВ без ОХ – угрожающий самопроизвольный выкидыш (СВ) без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре;
I тр_УгрСВ_ОХ – угрожающий самопроизвольный выкидыш с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре;
II тр_УгрСВ без ОХ – угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре; II тр_УгрСВ_ОХ – Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре;
Угр_ПР – угрожающие преждевременные роды

Все женщины были родоразрешены в срок, преимущественно путем операции КС (76,64%), но с частотой, выше таковой при оригинальном комплексе персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки (54% в Группе I), но уступала отсутствующей персонализированной ПП (92% в Группе II) (рисунок 5.12).

Несостоятельность рубца на матке после МЭ в отличие от пациенток Группы I (0%) диагностирована у 11,21% женщин, практически повторяя таковую пациенток без персонализированной прегравидарной подготовки (в Группе II, 11,33%), однако была представленная незначительным истончением миометрия (отсутствием нарушения кровотока по УЗИ; деформации миометрия; четко измеряемыми рубцовыми изменениями до 1 см в длину).

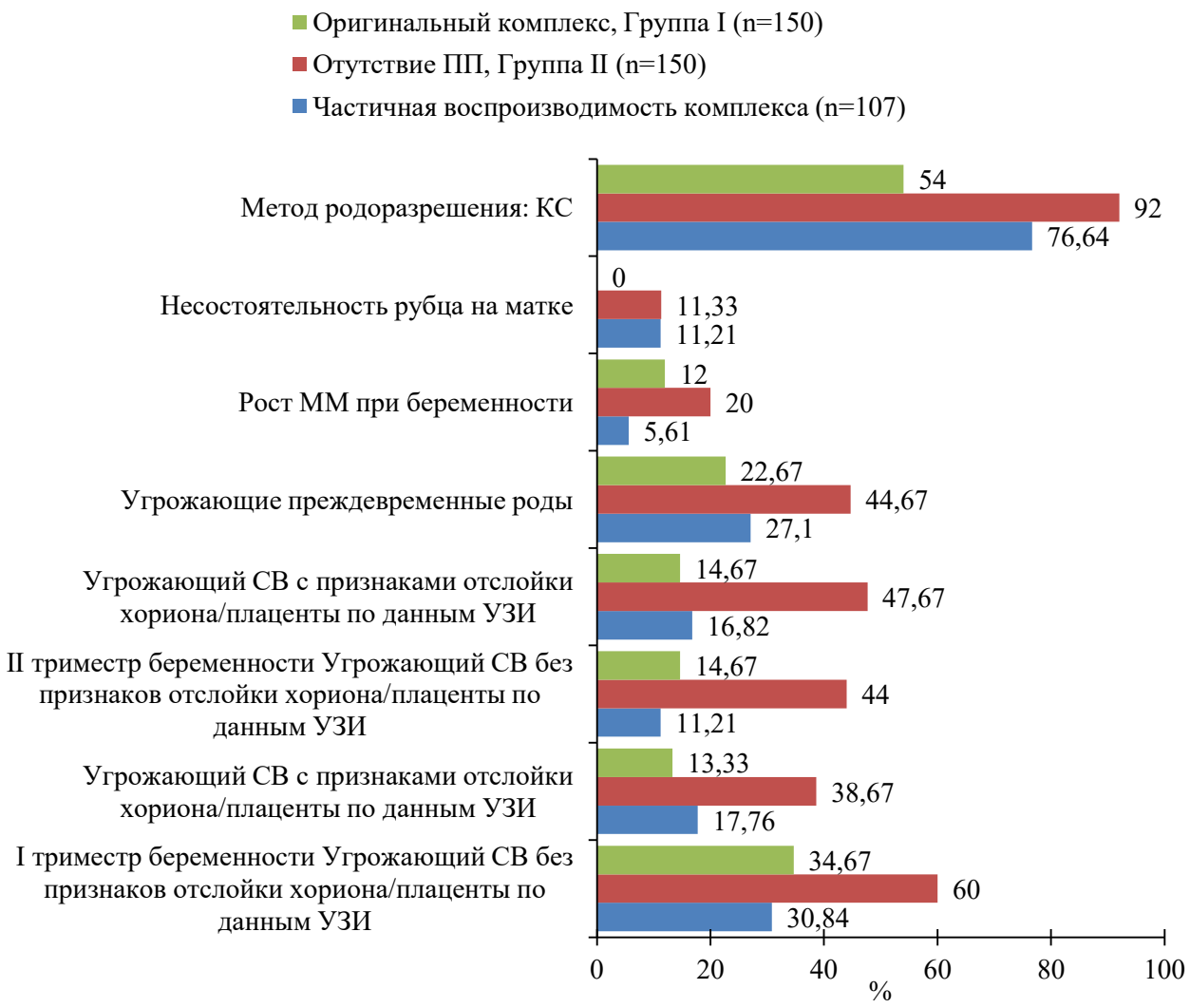


Рисунок 5.12 — Сравнительная эффективность тестовой воспроизводимости комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки

Рост ММ при беременности имелся лишь у 5,61% пациенток, что было белее чем в два раза реже в сравнении с Группой I (12%) и тем более с Группой II (20%).

Угроза невынашивания беременности присутствовала во всех триместрах беременности, наиболее часто – всего в I (угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ) и в III триместрах (угрожающие ПР). Показана вероятность эффективной профилактики угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I и II триместрах, несмотря на частичную воспроизводимость комплекса в сравнении с его оригиналом (соответственно 30,84% против 34,67% и 11,21% против 14,67%), чего нельзя сказать об угрожающем СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ.

Однако в сравнении с отсутствием ПП частичное воспроизведение комплекса демонстрировало многократное снижение частоты указанных осложнений беременности.

Обоснована целесообразность внедрения даже отдельных компонентов оригинального комплекса прегравидарной подготовки в условиях ресурсных ограничений или недостаточного времени до зачатия.

Установлено, что частичная реализация программы подготовки (Группа III) позволяет добиться клинически значимых результатов: в 3,5 раза снизить риск патологического роста миоматозных узлов (до 5,61% против 20,0% без подготовки) и в 2,8 раза сократить частоту тяжелых форм угрозы прерывания беременности во II триместре, сопровождающихся отслойкой хориона/плаценты.

Тестовое внедрение комплекса является экономически и клинически оправданным «минимумом», позволяющим снизить частоту абдоминального родоразрешения на 15,3% и существенно улучшить перинатальные показатели у пациенток с миомой матки

Установлено, что показатель несостоятельности рубца на матке является наиболее чувствительным к полноте реализации прегравидарных мероприятий. Данные исследования демонстрируют, что частичное воспроизведение комплекса (Группа III) не обеспечивает надежной профилактики дефектов рубца (11,21% против 11,33% в контрольной группе). Это научно обосновывает необходимость безусловного выполнения полного протокола подготовки у пациенток с рубцом на матке после перенесенной МЭ или кесарева сечения, так как только законченный цикл терапии (Группа I) позволяет полностью исключить риск несостоятельности рубца (0%).

С учетом различий воспроизводимости комплекса нами было установлено, у какого числа женщин сочетались конкретные его этапы (таблица 5.13).

Из анализа кросс-таблицы 5.12 (выше) следует, что настоящее исследование позволило сформировать единый технологический протокол лапароскопической МЭ как начальный этап прегравидарной подготовки. Очевидно, что использование современных хирургических инструментов (самофиксирующийся шовный

материал, барьеры – 100%-е сочетание) практически всегда сопровождается глубокой молекулярной диагностикой (ИГХ, микробиота) и последующей таргетной терапией.

Применение таких современных технологий, как самофиксирующийся шовный материал и противоспаечные барьеры в нашей методике образуют «золотой стандарт» формирования качественного рубца и профилактику спаечного процесса.

Выявлена стойкая связь между забором материала на микробиоту (Д_МБ) и ИГХ-исследованием.

Интересно, что в группе, где не использовались СФШМ (54 женщин), забор на микробиоту всё равно проводился в 21 случае (38,8%), но ИГХ-исследование в этой же группе выполнялось значительно чаще — в 37 случаях (68,5%). Это говорит о том, что ИГХ рассматривается как более приоритетный метод диагностики даже при стандартной хирургии.

Персонализированная антирецидивная терапия назначалась строго на основании ИГХ-исследования (совпадение 89 из 89 случаев). Это подтверждает то, что выбранное лечение не эмпирическое, а доказательное.

Соблюдение интервала приема КОК оказалось достоверно выше в группе персонализированного менеджмента.

Приниципиально важным результатом показан динамика остаточных узлов (d < 15 мм). У пациенток, у которых применяли комплекс «СФШМ + ИГХ + персонализированная антирецидивная терапия», наличие мелких остаточных узлов было зафиксировано лишь в 1 случае (из 53). В то же время, в группе без применения этих технологий (где терапия была неперсонализированной), остаточные узлы или их рост определялись значительно чаще (n=9). Следовательно, комплексный подход (хирургия + диагностика + таргетная терапия) эффективно «консервирует» или устраняет мелкие миоматозные очаги, которые технически невозможно или нецелесообразно удалять при операции.

Таблица 5.13 — Сочетаемость методов комплекса при воспроизведении

	МЭ_СФШМ		МЭ_Барьер		Д_МБ		Д_ИГХ		Фарм_АРТер персонализи-рованная		Фарм_КОК _Интервал выдержан		Остались ММ узлы, d менее15 мм	
	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Да
МЭ_СФШМ:Да	53	0	53	0	53	0	52	1	52	1	53	0	52	1
МЭ_СФШМ:Нет	0	54	21	33	0	54	37	17	37	17	3	51	45	9
МЭ_Барьер:Да	53	21	74	0	53	21	68	6	68	6	54	20	70	4
МЭ_Барьер:Нет	0	33	0	33	0	33	21	12	21	12	2	31	27	6
Д_МБ:Да	53	0	53	0	53	0	52	1	52	1	53	0	52	1
Д_МБ:Нет	0	54	21	33	0	54	37	17	37	17	3	51	45	9
Д_ИГХ:Да	52	37	68	21	52	37	89	0	89	0	52	37	86	3
Д_ИГХ:Нет	1	17	6	12	1	17	0	18	0	18	4	14	11	7
Фарм_АРТер_персонализированная	52	37	68	21	52	37	89	0	89	0	52	37	86	3
Фарм_АРТер_не персонализированная	1	17	6	12	1	17	0	18	0	18	4	14	11	7
Фарм_КОК _Интервал: Да	53	3	54	2	53	3	52	4	52	4	56	0	54	2
Фарм_КОК _Интервал: Нет	0	51	20	31	0	51	37	14	37	14	0	51	43	8
Остались ММ узлы, d менее15 мм:Нет	52	45	70	27	52	45	86	11	86	11	54	43	97	0
Остались ММ узлы, d менее15 мм:Да	1	9	4	6	1	9	3	7	3	7	2	8	0	10

Примечание: Д_ИГХ – диагностика/ иммуногистохимическое исследование; Д_МБ – диагностика/оценка микробиоты ложа миоматозного узла; МЭ_Барьер – миомэктомия/ применение противоспаечного барьера; МЭ_СФШМ – использование самофиксирующегося шовного материала; Фарм_АРТер – фармакотерапия/ антирецидивная терапия; Фарм_КОК _Интервал – фармакотерапия – соблюдения интервала приема КОК

Аналогичным образом была проанализирована сопоставимость осложнений беременности и метода родоразрешения с воспроизводимыми этапами комплекса персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки (таблица 5.14).

Статистическая валидация предложенного комплекса представлена ниже (таблица 5.15).

Таблица 5.14 — Сопоставимость осложнений беременности и метода роддоразрешения с воспроизводимыми этапами комплекса

		Рост ММ при беременности		I тр_УгрСВ				II тр_УгрСВ				Угр_ПР		Несостоятельность рубца на матке		Метод родоразрешения	
				без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ							
		Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Есть	КС	Роды
МЭ_СФШМ	Да	52	1	52	1	52	1	51	2	53	0	53	0	53	0	31	22
	Нет	49	5	22	32	36	18	44	10	36	18	25	29	42	12	51	3
МЭ_Барьер	Да	72	2	59	15	67	7	71	3	68	6	67	7	74	0	49	25
	Нет	29	4	15	18	21	12	24	9	21	12	11	22	21	12	33	0
Д_МБ	Да	52	1	52	1	52	1	51	2	53	0	53	0	53	0	31	22
	Нет	49	5	22	32	36	18	44	10	36	18	25	29	42	12	51	3
Д_ИГХ	Да	88	1	65	24	83	6	86	3	83	6	77	12	87	2	66	23
	Нет	13	5	9	9	5	13	9	9	6	12	1	17	8	10	16	2
Фарм_АРТер_ Персонализированная	Да	88	1	65	24	83	6	86	3	83	6	77	12	87	2	66	23
	Нет	13	5	9	9	5	13	9	9	6	12	1	17	8	10	16	2
Фарм_КОК _Интервал	Да	54	2	53	3	52	4	52	4	53	3	53	3	54	2	34	22
	Нет	47	4	21	30	36	15	43	8	36	15	25	26	41	10	48	3
Остались ММ узлы, d менее15 мм	Нет	96	1	69	28	86	11	90	7	86	11	77	20	88	9	74	23
	Да	5	5	5	5	2	8	5	5	3	7	1	9	7	3	8	2

Примечание: Д_ИГХ – диагностика/ иммуногистохимическое исследование; Д_МБ – диагностика/оценка микробиоты ложа миоматозного узла; МЭ_Барьер – миомэктомия/ применение противоспаечного барьера; МЭ_СФШМ – использование самофиксирующегося шовного материала; Фарм_АРТер – фармакотерапия/ антирецидивная терапия; Фарм_КОК _Интервал – фармакотерапия – соблюдения интервала приема КОК

Таблица 5.15 — Статистическая валидация предложенного комплекса

	Рост ММ при беременности		I тр_УгрСВ				II тр_УгрСВ				Угр_ПР		Несостоятельность рубца на матке		Метод родоразрешения	
			без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ		с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ							
	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p	$\chi2$	p
Остались ММ узлы, d менее15 мм (Да)	41,07	<0,001			29,26	<0,001	16,66	0,00005	22,29	0,000002	22,09	0,000003	3,91	0,048		
Фарм_АРТер (Нет)	20,10	0,000007			43,96	<0,001	32,69	<0,001	38,42	<0,001	49,67	<0,001	42,73	<0,001		
Д_ИГХ (Нет)	20,10	0,000007			43,96	<0,001	32,69	<0,001	38,42	<0,001	49,67	<0,001	42,73	<0,001		
Д_МБ (Нет)			41,28	<0,001	18,11	0,00002			21,24	0,000004	39,05	<0,001	13,27	0,0003	19,31	0,00001
МЭ_СФШМ (Нет)			41,28	<0,001	18,11	0,00002			21,24	0,000004	39,05	<0,001	13,27	0,0003	19,31	0,00001
Фарм_КОК_Интервал (Нет)			35,77	<0,001	9,06	0,003			11,04	0,0009	28,12	<0,001	6,89	0,009	16,63	0,00005
МЭ_Барьер (Нет)			12,57	0,0004	11,31	0,0008	12,36	0,0004	13,02	0,0003	37,80	<0,001	30,31	<0,001	14,55	0,0001

Аналитическая интерпретация представленной выше клинической эффективности персонализированного менеджмента может быть представлена следующим образом.

Внедрение оригинального комплекса (Группа I), включающего атравматичную технику шва и барьерные технологии, явилось гарантией состоятельности рубца на матке, позволило достичь нулевого риска (0%) несостоятельности рубца при беременности, контролировать пролиферативную активность резидуальных узлов, предотвратить клинически значимый рост мелких (до 15 мм) узлов у 96,4% пациенток, в то время как при традиционном подходе их рост наблюдался в каждом втором случае (50%).

Применение ИГХ-ориентированной антирецидивной терапии показано эффективным управлением гестационными рисками, достоверно снижает частоту тяжелых акушерских осложнений. В основной группе риск СВ с отслойкой хориона/плаценты во II триместре оказался ниже более чем в 3 раза по сравнению с группой без ПП (14,67% против 48%; ОШ=4,33; 95% ДИ 2,38–7,88). Применение барьерных технологий достоверно ассоциировано с выбором метода родоразрешения ($\chi 2$=14,55; p=0,0001) и механической прочностью рубца ($\chi 2$=30,31; p<0,001).

Установлено, что отсутствие ИГХ-профилирования и таргетной терапии является значимым предиктором роста миоматозных узлов во время гестации (p<0,001), СВ с отслойкой хориона/плаценты во II триместре (p<0,001). Отсутствие таргетной фармакотерапии также повышало риск преждевременных родов (p<0,001). Отказ от использования самофиксирующегося шва (СФШМ) и контроля микробиоты (Д_МБ) имели идентичную высокую степень сопряженности с несостоятельностью рубца на матке ($\chi 2$=13,27; p=0,0003) и риском СВ во II триместре ($\chi 2$=39,05; p<0,001).

Состоятельность рубца на матке после МЭ в Группе I расширила возможностей для естественного родоразрешения, позволила увеличить долю самопроизвольных родов до 41,5%, что в 7,5 раз превышает аналогичный

показатель в группе без ПП (5,5%). При этом частота КС была снижена с 92% до 54% (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,67–7,35).

Таким образом, математическое обоснование предложенного метода подтверждается результатами многофакторного анализа: установлена сильная статистическая сопряженность между дефицитом персонализированного менеджмента и развитием гестационных осложнений.

Представленная ниже таблица позволяет сравнить три стратегии: оригинальный комплекс (I группа), частичное его применение и полного отсутствие прегравидарной подготовки (II группа) (таблица 5.16).

Таблица 5.16 — Структура и частота осложнений гестации и метода родоразрешения при частичной воспроизводимости комплекса

Осложнения беременности	Частичная воспроизводимость комплекса (n=107)		Отсутствие ПП, Группа II (n=150)		Значимость различий частоты с частичной воспроизводимостью	Оригинальный комплекс, Группа I (n=150)		Значимость различий частоты с частичной воспроизведением
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
I триместр беременности Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	33	30,84	90	60	3,36 (1,99-5,68)*	52	34,67	$\chi 2$=0,41, p=0,52
I триместр беременности Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	19	17,76	58	39	2,92 (1,61-5,29)*	20	13,33	$\chi 2$=0,95, p=0,33
II триместр беременности Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	12	11,21	66	44	6,22 (3,15-12,3)*	22	14,67	$\chi 2$=0,65, p=0,42
II триместр беременности Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	18	16,82	70	48	4,33 (2,38-7,88)*	22	14,67	$\chi 2$=0,22, p=0,64
Угрожающие преждевременные роды	29	27,1	67	45	2,17 (1,27-3,70)*	34	22,67	$\chi 2$=0,66, p=0,42
Рост ММ при беременности	6	5,61	30	20	4,21 (1,68-10,51)*	18	12	$\chi 2$=2,31, p=0,08
Несостоятельность рубца на матке	12	11,21	17	11	$\chi 2$=0,001, p=0,98	0	0	$\chi 2$=15,22, p<0,001*
Метод родоразрешения: КС	82	76,64	138	92	3,56 (1,67-7,35)*	81	54	3,51 (1,67-7,35)*

Аналитическую интерпретацию сравнительных данных можно условно разделить на следующие ключевые моменты.

Профилактика несостоятельности рубца на матке – ключевое преимущество ПП. Исключение даже одного звена системы (например, отказ от СФШМ или ИГХ-диагностики) лишает метод его главного преимущества – гарантированной безопасности и прочности стенки матки.

Эффективная профилактика угрозы невынашивания беременности у женщин, перенесших лапароскопическую МЭ, возможна. Применение предложенного комплекса достоверно снижает частоту акушерских осложнений по сравнению с отсутствием подготовки (Группа II). Характерно, что «частичная воспроизводимость» дает сопоставимые с оригинальным комплексом результаты по краткосрочным угрозам СВ (p>0,05), однако существенно проигрывает в долгосрочной перспективе (состоятельность рубца и выбор метода родоразрешения).

Персонализированная ПП позволяет управлять пролиферативной активностью миоматозных узлов при последующей беременности. Оригинальный комплекс сдерживает рост узлов в 1,5 раза эффективнее, чем отсутствие прегравидарной подготовки (12% против 20%, ОШ=4,21). Эффективное купирование угроз невынашивания беременности достигается за счет патогенетически обоснованной ПП, обеспечивающей коррекцию молекулярно-биологического профиля миометрия. Управление пролиферативной активностью миоматозных узлов реализуется путем таргетного воздействия на рецепторный аппарат и маркеры пролиферации (Ki-67, p53, Bcl-2), что предотвращает рост ММ.

Персонализированная ПП обеспечивает репарацию миометрия и функциональную полноценность сформированного после МЭ рубца, что повышает потенциал естественных родов. Реализация оригинального комплекса позволяет снизить частоту кесарева сечения почти в 2 раза ниже показателей группы без ПП, позволяет безопасно расширить показания к ведению родов через естественные родовые пути. Концептуальная модель преимуществ персонализированной ПП в профилактике гестационных осложнений отображена на рисунке 5.13.



Рисунок 5.13 — Концептуальная модель преимуществ персонализированной ПП в профилактике гестационных осложнений

Принимая во внимание вариабельность сочетания воспроизводимых этапов комплекса нами при помощи автоматизированных нейронных сетей (алгоритмов классификации) были установлены нелинейные связи между вероятным осложнением беременности или методом родоразрешения (категориальными предикторами). Нами были отобраны нейросетевые алгоритмы с максимальной точностью обучения и количеством правильных ответов для всех сравниваемых исходов (таблица 5.17). Оценка иерархии чувствительности предикторов продемонстрировала ее специфичность для каждого осложнения беременности/метода родоразрешения (таблица 5.18).

Таблица 5.17 — Характеристики обученных нейронных сетей для прогнозирования акушерских осложнений в зависимости от воспроизводимых этапов комплекса

Название сети (Net. Name)	Точность обучения (Training perf.	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации (Output activation)	Матрица ошибок. Количество правильных ответов
Рост ММ при беременности (да/нет)								
MLP 14-11-2	92	100	100	BFGS 1	Entropy	Identity	Softmax	Да – 0%; нет – 100%; общая точность – 92%
RBF 14-17-2	92	100	100	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax	Да – 0%; нет – 100%; общая точность – 92%
I тр_УгрСВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)								
MLP 14-9-2	85,33	75	93,75	BFGS 0	SOS	Logistic	Tanh	Да – 91,7%; нет – 82,35%; общая точность – 85,33%
I тр_УгрСВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ								
MLP 14-9-2	92	87,5	100	BFGS 0	SOS	Identity	Tanh	Да – 86,67%; нет –93,33%; общая точность –92%
II тр_УгрСВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)								
RBF 14-15-2	92	81,25	93,75	RBFT	SOS	Gaussian	Identity	Да – 25%; нет – 100%; общая точность – 92%
II тр_УгрСВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)								
MLP 14-12-2	92	87,5	100	BFGS 0	SOS	Identity	Logistic	Да – 85,71%; нет – 93,44%; общая точность – 92%
Угрожающие преждевременные роды								
MLP 14-11-2	93,33	87,5	87,5	BFGS 6	Entropy	Exponential	Softmax	Да – 76,19%; нет –100%; общая точность – 93,33%
Несостоятельность рубца на матке после консервативной миомэктомии (да/нет)								
MLP 14-11-2	96	93,75	100	BFGS 3	Entropy	Exponential	Softmax	Да – 88,89%; нет – 96,97%; общая точность – 96%
Метод родоразрешения (КС/роды)								
MLP 14-12-2	80	75	68,75	BFGS 0	SOS	Tanh	Logistic	КС – 100%; роды – 6,25%; общая точность – 80%

Таблица 5.18 — Предикторы, использованные для обучения нейронных сетей в задачах прогнозирования акушерских осложнений при полной или частичной воспроизводимых этапов комплекса

Название нейронной сети	Предикторы						
Рост ММ при беременности (да/нет)							
	Д_ИГХ	МЭ_СФШМ	Фарм_КОК _Интервал	МЭ_Барьер	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер	Д_МБ
MLP 14-11-2	1,005	1,002	1,001	1,001	1	1	0,997
RBF 14-17-2	1	1	1	1	1	1	1
I тр_УгрСВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)							
MLP 14-9-2	Д_МБ	МЭ_СФШМ	Д_ИГХ	Фарм_КОК _Интервал	МЭ_Барьер	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер
	3,50	3,47	3,03	2,06	1,50	1	1
I тр_УгрСВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)							
MLP 14-9-2	Д_ИГХ	Фарм_КОК _Интервал	МЭ_Барьер	МЭ_СФШМ	Д_МБ	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер
	11,056	4,58	1,79	1,61	1,60	10	10
II тр_УгрСВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)							
RBF 14-15-2	Д_ИГХ	МЭ_Барьер	Д_МБ	МЭ_СФШМ	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер	Фарм_КОК _Интервал
	1,33	1,28	1,10	1,10	1	1	0,95
II тр_УгрСВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (да/нет)							
MLP 14-7-2	Д_ИГХ	МЭ_СФШМ	Д_МБ	МЭ_Барьер	Фарм_КОК _Интервал	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер
	3,28	1,62	1,56	1,18	1,15	1	1
Угрожающие преждевременные роды (да/нет)							
MLP 14-11-2	Д_МБ	МЭ_СФШМ	Д_ИГХ	Фарм_КОК _Интервал	МЭ_Барьер	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер
	6,46	6,02	5,51	3,46	1,76	1	1
Несостоятельность рубца на матке после консервативной миомэктомии (да/нет)							
MLP 14-11-2	МЭ_Барьер	Д_ИГХ	МЭ_СФШМ	Д_МБ	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер	Фарм_КОК _Интервал
	1,93	1,74	1,17	1,158979	1	1	0,98
Метод родоразрешения (КС/роды)							
MLP 14-12-2	МЭ_Барьер	Д_МБ	МЭ_СФШМ	Д_ИГХ	Фарм_КОК _Интервал	Остались ММ узлы, d менее15 мм	Фарм_АРТер
	1,45	1,22	1,22	1,15	1,13	1	1

В таблице 5.17 представлены нейронные сети, точность их обучения, тестирования и валидации, но и матрица ошибок (количество правильных ответов). Преобладающей архитектурой нейронных сетей являлся многослойный плоский персептрон; а радиальная базисная функция – только при прогнозировании роста ММ при беременности (исход 1 в Таблице 5.17) и угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности (исход 4 в Таблице 5.17). К сожалению, высокая общая точность обучения нейросетей не гарантировала такую же частоту правильных ответов для обоих вариантов прогнозируемых исходов. Например, при прогнозировании роста ММ при беременности (исход 1 в Таблице 5.17) общая точность правильных ответов (точность обучения нейросетей двух архитектур) составила 92%, однако доля правильных ответов для варианта «да» составила 0%, а для «нет» – 100%. Обманчивой оказалась высокая общая точность (92%) обучения нейросетей при прогнозировании угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности (исход 4 в Таблице 5.17): доля правильных ответов для варианта «да» составила 25%, а для «нет» – 100%. Низкоинформативным оказалось прогнозирование метода родоразрешения (исход 8 в Таблице 5.17): доля правильных ответов для варианта «роды» составила 6,25%, а для «КС» – 100%. Недостаточно высокой (менее 80%) оказалась точность прогнозирования одного из вариантов угрожающих ПР (исход 6 в Таблице 5.17): доля правильных ответов для варианта «да» составила 76,19%, а для «нет» – 100%.

Обращает внимание, что наибольшей чувствительностью обладают три предиктора – ИГХ-исследования миоматозного узла (исход 1, 3, 4, 5 в Таблице 5,18), диагностика ложа миоматозного узла (исход 2, 6 в Таблице 5,18) и использование противоспаечного барьера (исход 7, 8 в Таблице 5,18).

Точность правильных ответов более 80% для обоих вариантов исходов (да/нет) позволило выделить высокоинформативные нейросетевые алгоритмы прогнозирования угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре беременности, с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в обоих триместрах беременности у пациенток

с частичным воспроизведением комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки (**Приложение 6-10**).

5.3 Экономическое обоснование прегравидарной подготовки после органосохраняющего лечения миомы матки

Проанализирована экономическая целесообразность прегравидарной подготовки у женщин после органосохраняющего лечения ММ. Оценена стоимость оказания отдельных услуг в акушерско-гинекологическом стационаре при органосохраняющем лечении ММ, диагностике и лечения осложнений гестации, родоразрешения, ведения послеродового периода (Таблица 5.19).

Таблица 5.19 — Экономические параметры медицинских вмешательств и осложнений (в ценах 2025 года).

Этап / Вид вмешательства или осложнения	Общая стоимость случая
Прегестационный этап	
Лапароскопия+миомэктомия+наложение швов	141106
Использование противоспаечных барьеров	11000
Беременность	
Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре	36488
Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре	36488
Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре	36488
Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре	36488
Кровотечение вследствие предлежания плаценты	40000
ЛС+миомэктомия при беременности	141106
Вторичные изменения узла ММ+консервативное лечение	28000
Родоразрешение	
Слабость родовой деятельности	
КС / роды	48000
КС/роды при Хр.ПН	106000
КС+миомэктомия	75000

Продолжение таблицы 5.19

Cell-saver	96000
ЭМА	200 000 + 120 000 расходные матер.
Баллонная окклюзия общих подвздошных артерий	200 000 + 70 000 расходные матер.
КС+метропластика	149160
Экстирпация матки после КС	43000
Кровотечение вследствие ПОНРП	40000
Кровотечение гипотоническое	26 806
Разрыв матки	31367+20965=52332
Послеродовый период	
Субинволюция матки	26000
Субинволюция матки+вакуум-аспирация	26000+ 13000
Вторичные изменения узла ММ после родов+консервативное лечение	26000
Вторичные изменения узла ММ после родов+хирургическое лечение	26000+40000
Гистероскопия	28400

Последующий анализ представляет собой детальную калькуляцию прямых медицинских затрат. Структурирование данных по этапам (до, во время и после беременности) позволяет наглядно увидеть «финансовые риски» при отсутствии качественной прегравидарной подготовки. Ниже приведены комментарии по структуре наших данных и рекомендации по усилению экономической аргументации.

Анализ хирургической активности показал, что наиболее дорогостоящими позициями являются высокотехнологичные вмешательства: ЭМА (200 000 + 120 000 расходные материалы) и временная баллонная окклюзия (200 000 + 70 000 расходные материал). Это «критические точки». Выполнение МЭ до беременности в комплексе ПП - как возможность избежать этих трат при родоразрешении, является главным аргументом в пользу её эффективности. Следует отметить, что стоимость КС с метропластикой (149160 руб.) превышает таковую для экстирпации матки (45000 + 43000 руб.).

Анализ акушерских осложнений выявил, что затраты на лечение угрожающего СВ составляют 36 488 руб. за один случай. Учитывая, что у

пациенток с ММ, особенно при отсутствии персонализированной ПП, их может быть несколько за беременность, суммарный эффект значительно возрастает.

Группировка данных в итоговую сравнительную таблицу позволяет быстро составить представление об экономической разнице (дельте) двух прегравидарных подходов (таблица 5.20).

Таблица 5.20 — Клинико-экономическое обоснование эффективности прегравидарной подготовки: предотвращенные затраты и риски

Этап оказания медицинской помощи	Средняя стоимость при наличии подготовки (ПП+)	Средняя стоимость без подготовки (ПП-)	Экономический риск (Дельта)
Ведение беременности	Плановый мониторинг (амбулаторно)	Повторные госпитализации по поводу СВ с отслойкой хориона/плаценты	~75 000–110 000 руб. (кумулятивно за 2–3 госпитализации)
Родоразрешение	Плановое КС / Самопроизвольные роды	КС + ЭМА / Баллонная окклюзия / Cell-saver / Гемотрансфузия	~350 000–500 000 руб. (включая расходные материалы)
Послеродовой период	Физиологическое течение	Субинволюция матки / Вакуум-аспирация / Гематометра	~26 000–45 000 руб.
Поддержание репродуктивного потенциала	Сохранение органа и фертильности	Риск экстирпации матки (83 800 руб. + затраты на реанимацию)	Невосполнимый ущерб (+ социальные выплаты по инвалидности)

В настоящую в экономическую модель не включены факторы, изучение которых не входило в цель настоящего исследования. Однако их значимость требует упоминания. При разрыве матки или массивном кровотечении (ПОНРП, гипотонии матки) неизбежно пребывание в реанимации. Стоимость койко-дня в ОРИТ обычно в 3–5 раз выше линейного отделения. При кровотечениях и использовании Cell-saver (96 000 руб.) зачастую требуются препараты крови (СЗП, эритроцитарная масса), что значительно увеличивает стоимость лечения.

Вытекающие при данных материнских осложнениях неонатальные риски являются наиболее весомыми экономическими аргументами в пользу персонализованной ПП. Так, высоковероятные при традиционных прегравидарных подходах осложнения беременности (ПОНРП, преждевременные роды) ведут к рождению недоношенных детей. Стоимость выхаживания глубоко недоношенного ребенка может исчисляться миллионами рублей, что делает любые затраты на прегравидарную подготовку (даже с использованием противоспаечных барьеров) оправданными.

В представленную экономическую модель были включены только прямые медицинские затраты, изучение которых являлось основной целью настоящего исследования. Однако для получения полной картины экономической целесообразности персонализированной ПП необходимо учитывать ряд косвенных факторов, значимость которых требует отдельного упоминания и изучения в последующем. В модель не включены экономические потери, связанные с временной нетрудоспособностью пациенток (больничные листы по уходу за собой или новорожденным) в случае осложнений. Невозможно оценить стоимость невосполнимого ущерба – потери репродуктивного органа (матки), инвалидизации. Эти факторы имеют огромную социальную и психологическую цену, которая не измеряется прямыми тарифами ОМС.

Представленные данные наглядно убеждают, что стоимость одного осложненного гестационного исхода с использованием высокотехнологичных методов (ЭМА, окклюзия) может покрыть расходы на прегравидарную подготовку для нескольких пациенток.

Нами был рассчитан индекс эффективности (Cost-Effectiveness Ratio, CER) для сравнения двух групп пациенток на основе собственных данных. Для этого были сопоставлены суммарные финансовые вложения с клиническим результатом. В контексте прегравидарной подготовки (ПП) мы сравнивали две стратегии: ПП+ и ПП-.

Шаг 1: Определение стоимости стратегий

На основе имеющихся данных были сформированы две модели затрат:

Группа I (ПП+): включает плановую операцию до беременности.

$C_{ПП+} = 141106(ЛС) + 11000(барьер) = 152106$ (руб.)

Группа II (ПП-): включает риск экстренных вмешательств и осложнений. Возьмем средний сценарий осложненных родов (КС + осложнение + реанимационные мероприятия). Например, КС с МЭ и Cell-saver:

$C_{nПП-} = 141\ 106\ (ЛС) + \ 149160(КС + метропластика) + 96000(Cell - saver) = 386266$ (руб.) (1)

Примечание: дополнительная потребность в ЭМА (+320 000) или баллонной окклюзии (+270 000) повышает стоимость до 656 000–686 000 руб.

Шаг 2: Расчет коэффициента эффективности (CER)

Предположим, в группе ПП+ эффективность составляет 95% (0.95), а в группе ПП- из-за осложнений – 75% (0.75).

$CERA$ (с ПП): 141106 / 0.95≈148 532 руб. на 1 единицу эффекта.

$CERB$ (без ПП): 386266 / 0.75≈515 021 руб. на 1 единицу эффекта.

Шаг 3: Расчет инкрементального показателя ($ICER$)

Для оценки «переплаты» или «экономии» при достижении лучшего результата, применяли полученные значения:

$ICER = \frac{148532-5150}{0.95-0.75} = \frac{-286135}{0.2} = -2\ 426\ 573$

(2)

Нами установлено, что внедрение персонализированной ПП экономит 2 426 573 руб. на каждые 20% (0.2) прироста эффективности в группе из 100 человек (или 12,13 млн руб. на единицу полной эффективности).

Обоснование экономической выгоды персонализированной ПП как инвестирования в благоприятный исход беременности представлено в таблице 5.21.

Данный анализ показал, что персонализированная ПП предотвращает развитие сценариев с затратами до 646 000 руб. (при использовании ЭМА). Коэффициент эффективности затрат (CER) для группы с подготовкой будет в

многократно ниже, чем без неё, что делает ПП экономически приоритетной стратегией для системы здравоохранения.

Таблица 5.21 — Обоснование экономической выгоды персонализированной ПП как инвестирования в благоприятный исход беременности

Категория затрат	Состав (примеры)	Средние затраты (руб.)	Уровень финансового риска
Инвестиции (ПП)	Лапароскопия+ миомэктомия+ наложение швов+ Использование противоспаечных барьеров	~152 106	Плановый
Осложнения беременности	Угрожающий СВ с отслойкой хориона/плаценты, консерв. Лечение	36488 + 36488=72976	Кумулятивный
Осложнения беременности	ЛС+миомэктомия при беременности	141106	Экстренный
Родоразрешение	КС + метропластика	149160	Экстренный
Критический риск	Cell-saver + ЭМА / Окклюзия	96000 + 200 000 + 120 000 расходные матер./ 200 000 + 70 000 расходные матер. = 416 / 366	Экстремальный
Послеродовые осложнения	Субинволюция матки+вакуум-аспирация+гистероскопия	26000+ 13000 + 28400 = 67 400	Средний

Таким образом, проведенный анализ экономической целесообразности ПП у пациенток после органосохраняющего лечения миомы матки ММ продемонстрировал значительную разницу в структуре и объеме затрат между двумя группами. Группа I с персонализированной ПП характеризовалась низкими, прогнозируемыми расходами, сосредоточенными на предоперационном этапе. В дальнейшем затраты на ведение гестации и родоразрешение были минимальны, что свидетельствует о высокой клинической эффективности превентивной тактики. Группа II с традиционными прегравидарными подходами (контрольная) непредсказуема по профилю затрат. Несмотря на сопоставимые расходы на стандартное родоразрешение, в этой группе наблюдались пиковые финансовые вложения, обусловленные необходимостью экстренных высокотехнологичных вмешательств (ЭМА, баллонная окклюзия) и лечения критических осложнений.

Резюме. Внедрение комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки, обеспеченного ресурсом Краснодарского края, является мерой профилактики невынашивания беременности, аномалий инвазии плаценты, необоснованного КС, массивной кровопотери, органоуносящего лечения; обеспечивает высокую экономическую эффективность менеджмента беременных, перенесших хирургическое лечение ММ

Внедрение персонализированной послеоперационной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки является ресурсом сохранения формирования состоятельного рубца на матке, профилактики невынашивания беременности; аномалий инвазии плаценты; аномалий родовой деятельности, ПОНРП, интранатальной гипоксии плода; родоразрешения путем КС; расширения объема операции (консервативной МЭ); повышенной кровопотери; осложнений пуэрперия.

Внедрение комплексного метода персонализированной прегравидарной подготовки является доказанной мерой профилактики угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (Se=92,86%, Sp=95,18%) и с наличием данных признаков (Se=86,15%, Sp=93,82%), аномалий инвазии плаценты (Se=94,74%, Sp=92,86%), более чем полуторакратного снижения частоты органоуносящего лечения.

Результаты исследования убедительно демонстрируют экономическую и клиническую целесообразность включения персонализированной ПП в обязательный стандарт ведения пациенток после органосохраняющего лечения миомы матки (ММ). Установлено, что инвестиции в профилактические мероприятия на этапе планирования беременности, несмотря на первоначальные затраты (~46 тыс. руб.), позволяют избежать многократно более высоких финансовых расходов, связанных с лечением критических акушерских и послеродовых осложнений (до 350 тыс. руб. и более). Применение клинико-экономического анализа доказывает, что стратегия прегравидарной подготовки является экономически доминирующей и должна быть рекомендована к широкому внедрению в акушерско-гинекологическую практику.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

6.1 Упущение прегравидарной подготовки как глобальный тренд уклонения от медицинской помощи

ММ, до настоящих дней остается наиболее распространенной мезенхимальной доброкачественной опухолью матки [139] и чаще всего (до 77%) выявляется в репродуктивном возрасте [118]. Мировые тенденции выявляемости ММ не утешительны. Исследование «Глобальное, региональное и национальное бремя ММ за последние 30 лет: оценки глобального бремени болезней с 1990 по 2019 гг.» [153] показало почти двукратное увеличение численности женщин с ММ с 5 769 658 (95% UI, 7 634 3995–4 274 824) в 1990 году до 9 643 336 (95% UI, 7 178 053–12 714 741) в 2017 году, а стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости с 225,67 /100 000 человек (95% UI, 167,33–298,87) в 1990 г. до 241,18/100 000 человек (95% UI, 179,45–318,02) в 2019 г. По данным Института показателей и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME), в 2019 году с ММ были связаны 1 378 498 лет жизни, скорректированные по нетрудоспособности (disability-adjusted life years). Полученные нами данные согласуются с общемировым трендом роста ММ: Краснодарский край демонстрирует неуклонный тренд роста заболеваемости ММ (R^2=0,85), но до настоящего времени систематезированных сведений о ее роли в реализации фертильности, исходах беременности, мерах профилактики данных осложнений, особых прегравидарных подходах, к сожалению, нет. Препятствий для искоренения ММ и профилактики репродуктивных неудач, гестационных осложнений множество. Разноплановые факторы риска ММ упоминались в Главе I. Современная действительность выдвигает на передний план связь глобального бремени ММ с так называемым неравенством в обеспечении здоровья [146, 176]. В этой связи в настоящей работе постарались акцентировать внимание на первостепенной роли самой женщины в сохранении собственного репродуктивного здоровья, противодействии данному неравенству.

Благодаря медийной информационной базе нынешняя женщина в разной степени осведомлена о рисках ММ. Действительно, реализация фертильности при

наличии ММ и тем более после ее хирургического лечения предполагает сложности [267, 122, 147]. Будучи самостоятельной или ассоциированной с другими факторами угрозой репродуктивному здоровью [145], ММ сохраняет дискуссионность с позиций патогенеза, возможностей её прогнозирования и профилактики, лечения [215], предотвращения репродуктивных потерь [219, 254] и гестационных осложнений [2]. Детерминанты этой проблемы крайне многогранны, не всегда ясны [38, 2]. Необходимость хирургического лечения ММ еще более усугубляет проблему репродуктивного планирования и вынашивания беременности [22]. При наличии современного диагностического и лечебного арсенала, серьезным препятствием для профилактики гестационных осложнений после МЭ является осознанный или невольный пропуск женщиной этапа прегравидарной подготовки.

Данная проблема выходит за рамки акушерства и гинекологии, во многом обусловлена социальными и экономическими факторами [143]. Отказ от медицинской помощи пациентами в принципе, несвоевременные диагностика и предотвращение осложнений влечет за собой негативные последствия – колоссальные финансовые издержки по причине дорогостоящих медицинских вмешательств, потенциальную утрату здоровья, ухудшение качества жизни, а иногда летальный исход. Известно, что необращение за медицинской помощью ухудшает прогноз, тяжесть и результат лечения прежде всего психических, инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов, а риск-факторы уклонения от медицинской помощи имеют гендерную специфику [37]. Намеренное или по причине неосведомленности уклонение от прегравидарной подготовки после МЭ, очевидно, является потенциальной угрозой прогрессу беременности, что в литературе освящено крайне скудно. Четкого разграничения клинико-анамнестического портрета зачавшей после МЭ женщины, планирующей и не планирующей беременность, нет. Этот пробел сведений препятствует формированию групп риска беременных, перенесших МЭ, откладывает эффективную профилактику потенциальных гестационных осложнений.

Уклонение от медицинской помощи сохраняется серьезным бременем медицины, не имеет конкретного профиля заболевания. Оно вносит разрушающий вклад в своевременную диагностику заболеваний, допуская развитие их поздней стадии (рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, ВИЧ и др.), увеличивает продолжительность и стоимость госпитализации, ведет к потере производительности труда и снижает выживаемость. Необращение за медицинской помощью ухудшает прогноз, особенности течения и эффективность лечения прежде всего психических, инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов. Феномен уклонения от медицинской помощи имеет социальные детерминанты, является результатом взаимодействия множества факторов индивидуального и системного уровня [143]. Существует и востребована нерасширенная поведенческая модель использования медицинских услуг Андерсена (англ. – Andersen’s Expanded Behavioral Model of Health Services Use) [255]. Некоторые ее переменные представлены ниже [94]:

– возраст;
– пол;
– раса; этническая принадлежность;
– религия;
– регион проживания; место жительства;
– семейное положение; партнерская и социальная поддержка; родительская поддержка; принятие решений о домашних расходах, отношение мужа и социальная поддержка друзей;
– уровень образования;
– статус занятости;
– курение; злоупотребление алкоголем;
– хронические заболевания; расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ;
– паритет; число родившихся детей; возраст при первом браке, возраст при первой беременности;
– доход; владение телефоном (мобильным телефоном);
– медицинская страховка;
– транспорт и расстояние до ближайшего медицинского учреждения;
– тип учреждения репродуктивного здоровья.

Гендерная принадлежность рассматривается как один из истоков отчуждения от политики медицинского обслуживания, уклонения от медицинской помощи [280]. Именно для женщин, например, характерна особая настороженность (вигильность), интернационализация модели неадаптивного пищевого поведения из-за стигматизации веса в здравоохранении [275]. 22,8% женщин уклоняются от

медицинской помощи при нарушениях менструального цикла и симптомах менопаузы [261]. Уклонение от медицинской помощи среди саамского населения в Швеции во время пандемии COVID-19 оказалось в первую очередь связанно с женским полом (PR: 1,52, 95% ДИ: 1,36–1,70), а только затем с молодым возрастом (PR: 1,22, 95% ДИ: 1,05–1,47), проживанием за пределами Саами (PR: 1,17, 95% ДИ: 1,03–1,34), низким доходом (PR: 1,42, 95% ДИ: 1,19–1,68) и подверженностью экономическому стрессу (PR: 1,48, 95% ДИ: 1,31–1,67) [214].

Современные исследователи бьют тревогу о возможном существенном гендерном разрыве в частоте уклоняющихся от медицинской помощи [37]. Гендерно нейтральными факторами риска уклонения от медицинской помощи показаны неудовлетворенность своим материальным положением (OR = 1,319 (CI: 1,086—1,602) для мужчин и OR = 1,301 (CI: 1,051-1,610) для женщин); удовлетворительная оценка здоровья (OR = 3,300 (CI: 2,329—4,740) для мужчин и OR = 2,310 (CI: 1,695-3,148) для женщин) и курение (OR = 1,590 (CI: 1,365—1,852) для мужчин и OR = 1,757 (CI: 1,430-2,160) для женщин). Гендерной спецификой обладают такие факторы, как: среди мужчин – одинокие (OR = 1,275 (CI: 1,044-1,558), проживающие в сельской местности (OR = 1,227 (CI: 1,009-1,493), имеющие образование ниже высшего (OR = 1,298 (CI: 1,062-1,587), для низшего образования и OR = 1,255 (CI: 1,022-1,543) для среднего); среди женщин – возраст (30-39 лет; OR = 1,445 (CI: 1,072-1,948); занятость как защита от необращения, его оправдание (OR = 0,716 (CI: 0,598-0,858).

Настоящее исследование показало, что латентное уклонение (не проявление инициативы о прегравидарной подготовки после лапароскопической МЭ) от медицинской помощи затрагивает женщин, репродуктивное здоровье которых, прогресс желанной беременности находятся под угрозой, обусловленной известными и ожидаемыми рисками ММ и перенесенной МЭ. Бесспорно, несовершенство диспансеризации потенциально фертильных женщин с ММ и пропуск прегравидарной подготовки после лапароскопической МЭ не является исключительно медицинской проблемой, во многом требует инициативы и ответственности самой пациентки.

Современные медицинские научные данные позволяют обобщить портрет женщины с ММ. В отличие от них, нами предложен собирательный образ женщины, планирующей беременность после органосберегающего лечения ММ. Для них оказался характерным возраст моложе 30 лет, что несколько отличается от стереотипных представлений о ММ в принципе. Возраст впервые выявленной ММ традиционно связывают с возрастом старше 35 лет с пиком в 50 лет (Пик в 50 лет [139]. ММ диагностируется в возрасте до 35 лет с частотой 40–60% и намного чаще (70–80%) – после 50 лет [226]. Встречающаяся иногда тенденция к снижению среднегодового возраста свидетельствует о ранней диагностике [88]. Сведения о ММ у молодых (19–35 лет) женщинах чаще всего получены в результате скрининга беременных на ранних сроках беременности [139]. Нами подтверждена общемировая тенденция «омоложения» ММ [169]. Обращает внимание, что в настоящем исследовании минимальный возраст первичной диагностики ММ в обеих группах составил 20 - 21 год, требующих снижения возрастных границ диспансеризации женщин с ММ с нереализованной репродуктивной функцией.

В настоящем исследовании нашла отражение тематика социальных детерминант ММ. Современные исследователи [97, 139] относят к ним: снижение доходов (AOR = 4,7, 95% ДИ: 2,1–10,9, $p < 0,001$), чрезмерные расходы на транспорт (AOR = 4,4, 95% ДИ: 1,6–12,4), $p = 0,005$). Напротив, более высокий уровень образования связан с более низкой распространенностью ММ (AOR = 0,3, 95% ДИ: 0,1–0,9, $p = 0,021$). На Гаити признан «порочный круг бедности», в который вовлечены сбои в системе здравоохранения, длительное время ожидания лечения, гендерное неравенство. Полученные нами данные частично согласуются с общемировыми, хотя Краснодарский край не относится к неблагополучным территориям. В дополнение к имеющимся сведениям нам удалось составить клинико-статистический портрет женщин, планирующих деторождение после органосберегающего лечения ММ: проживание в городе (ОШ=3,92, 95% ДИ=2,27-6,33); отсутствие опыта табакокурения ($p<0,001$); «разведенный» семейный статус (ОШ=3,98, 95% ДИ=2,11-7,52). Интересно представить в обсуждения сведения, не вошедшие в изложение основных результатов. Так, нами была установлена

сопричастность максимального размера миоматозных узлов к жительницам города, преимущественно с высшим образованием и незамужним текущим статусом.

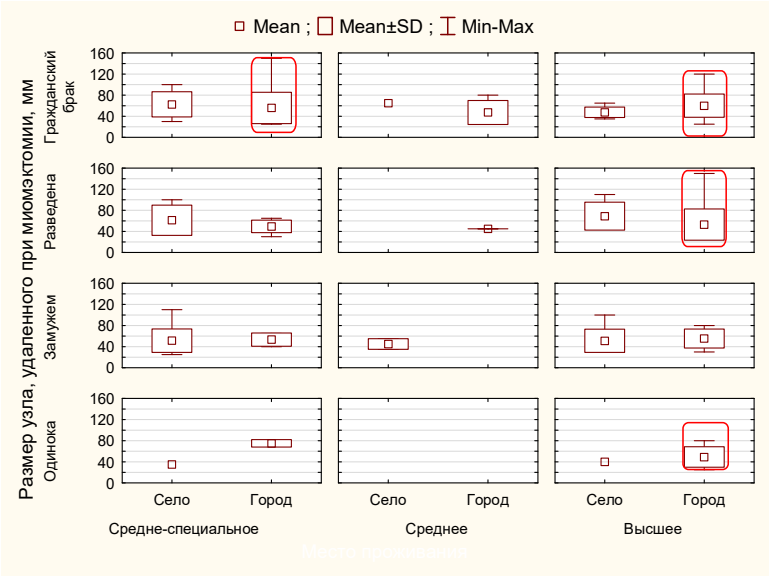


Рисунок 6.1 — Максимальный размер миоматозного узла в соответствии с социально-демографическими параметрами

В отличие от общепрофильных трендов, экстрагенитальная заболеваемость не показана значимым отличием женщин, планирующих беременность после органосохраняющего лечения ММ, но выявлены важные тенденции. Только у женщин без персонализированной ПП средние показатели ИМТ превышали норму (25,0±0,17) и диагностировано ожирение. Данные результаты интересны в том плане, что по нашим данным ИМТ значимо ($p<0,001$) положительно коррелировал с возрастом первичной диагностики ММ ($r=0,8$) и длительностью заболевания ($r=0,7$). ЖДА до беременности не явилась значимым различителем женщин с ПП, но нельзя игнорировать значимую отрицательную корреляцию ($p<0,001$) между уровнем гемоглобина с длительностью заболевания ММ ($r=-0,4$) и количеством миоматозных узлов ($r=-0,5$).

Заслуживали внимания особенности гинекологического анамнеза планирующих беременность женщин с ММ, о чем в литературе систематизированных сведений нет. Известно то, что риск ММ в принципе сопряжен с ранним менархе, возрастом первых родов и репродуктивными заболеваниями [169]. Есть мнение, что возраст менархе, продолжительность

менструального цикла, паритет и возраст первых родов обратно связаны с риском ММ, но в пременопаузе и у корейских женщин [222]. Формирование ММ способны также спровоцировать раса, ожирение, гипертония, дефицит витамина D и диета, но в пожилом возрасте. Высказывается бескомпромиссное мнение о том, что для лечения пациенток с ММ крайне необходима терапия бесплодия [115]. У жительниц Нигерии обнаружена обратная связь риска развития ММ с количеством рожденных детей (OR = 0,83, 95% CI = 0,74–0,93), паритетом (OR = 0,41, 95%CI = 0,24–0,73), абортами любого типа (ОШ = 0,53, 95% ДИ = 0,35–0,82), продолжительностью использования депо-медроксипрогестерона ацетата (p = 0,02), менопаузой (OR = 0,48, 95% CI = 0,27–0,84) и др. [84]. По иным сведениям, к репродуктивным ассоциациям низкой заболеваемости ММ относят более поздний возраст менархе, более длительные менструальные циклы; возраст первых родов 31 год или старше, последних – 36 лет и старше; более короткий интервал времени от момента последних родов (спустя 16 и более лет) и грудное вскармливание продолжительностью 37 месяцев и более. ММ прогнозируема по ряду известных рисков, затрагивающих репродуктивную функцию – бесплодию, ранним репродуктивным потерям и привычному выкидышу [262].

Настоящее исследование дополнило репродуктивные риски ММ в несколько ином аспекте. Дополнительным штрихом к портрету планирующих беременность женщин отнесены - нарушение менструальной функции (ОШ=3,80), более поздний возраст сексуального дебюта женщин (23,57±1,05 лет и 21,16±0,63 лет, p<0,001) и предпочтение КОК иным видам контрацепции (ОШ=2,97). Это свидетельствует о том, что для планирующих беременность женщин после МЭ характерен перенесенный опыт нарушений в гинекологической сфере, осознание роли своевременной их профилактики или лечения. С данным качеством перекликается характерная обеспокоенность о контроле фертильности, недопущения нежелательной беременности и применение действенных, эффективных средств. Для необращающихся за ПП женщин более характерной показана недостаточная мотивированность и обеспокоенность не только по поводу сохранения своего репродуктивного здоровья, но и необращение за медицинской помощью даже при

ассоциированных с ММ нарушениях функции соседних органов – появления запоров и/или нарушения мочеиспускания (ОШ=2,25).

В данном аспекте логично ожидать, что у не планирующих беременность женщин исходные условия перед лечением ММ в перспективе предстоящей беременности были менее благоприятными. Необходимость хирургического лечения оказалась неизбежной для женщин обеих групп. Нельзя не отметить, что при диагностике ММ женщины, планирующие беременность, даже в возрасте менее 25 лет демонстрировали готовность на хирургическое лечение ММ в объеме МЭ.

Таким образом, настоящее исследование подтверждает общемировой тренд «омоложения» ММ с минимальным порогом первичной диагностики в 20–21 год, что требует пересмотра возрастных границ диспансеризации женщин с нереализованной репродуктивной функцией. Выявлено, что латентная форма уклонения от ПП после лапароскопической МЭ является многофакторным процессом, детерминированными социально-экономическими причинами и гендерной спецификой поведения. Нами установлен специфический клинико-статистический портрет женщины, осознанно планирующей деторождение после органосохраняющего лечения: это, вероятнее всего, жительница города, имеющая высшее образование и статус «разведена». При этом зафиксирована противоречивая связь максимальных размеров миоматозных узлов именно с социально благополучным статусом (городские жительницы с высшим образованием), что коррелирует с их более поздним обращением за хирургической помощью. Установлено, что отказ от ПП ассоциирован с более высокими показателями ИМТ и длительностью заболевания, что в условиях отсутствия системного мониторинга повышает риск гестационных осложнений.

6.2 Эффекты хирургического лечения миомы матки в перспективе беременности

В данной связи следует отметить, что хирургическое вмешательство становится основным методом при неэффективности медикаментозного лечения или упущении «окна возможности» его использования. Следовательно, современность требует скрининга ММ с конца раннего репродуктивного возраста, недопущение роста узла/ов до размеров, требующих МЭ. Конечно, хирургическое лечение ММ широко применяется в репродуктивном возрасте и даже предусмотрено при бесплодии [240]. Существует ряд доступных хирургических вариантов, при этом минимально инвазивная хирургия является предпочтительным выбором [153, 118], включая роботизированную хирургию [224]. Однако до настоящего времени сохраняется неопределенность в преимуществах и недостатках эндоскопической или открытой МЭ [217, 194, 221, 114]. В мире предложено множество вариантов щадящего матку лечения миомы (Uterus-Sparing Treatment) [216, 189, 219]. В последние десятилетия предпочтение отдается альтернативам гистерэктомии. К сожалению, в Краснодарском крае в период 2012-2018 гг. хирургическое лечение ММ было преимущественно представлено гистерэктомией, но не МЭ (соотношение частоты до 1:33,39). Данный результат требует внедрения аудита не только хирургического лечения ММ у женщин фертильного возраста и поиска решений для рутинного применения органосохраняющих методов лечения ММ, особенно у женщин с фертильными планами. Особых усилий требует внедрение профилактики крайне рискованного роста ММ, особенно при беременности. Красноречивым свидетельством сему является предлагаемый клинический пример из собранного массива данных.

Клинический пример.

Пациентка ХТС, 33 лет.

Из анамнеза:

Экстрагенитальные заболевания: состоит на «Д» учете у гематолога по поводу железодефицитной анемии в течение двух лет (минимальный показатель гемоглобина за этот период 86 г/л, при – госпитализации 102 г/л).

Гинекологический анамнез. Менархе с 12 лет, менструации регулярные. Начало половой жизни в 30 лет. Гинекологические заболевания отрицает.

Репродуктивный анамнез. Беременность 1-я, желанная, наступила самостоятельно без подготовки к беременности.

Течение беременности. На «Д» учете с 5 недель. Множественная миома матки диагностирована впервые во время настоящей беременности в сроке 5 недель. Госпитализирована в гинекологическое отделение, где было предложено прерывание беременности и проведение МЭ (размеры миом по передней стенке 60*45*75 мм и по задней стенке 35*30 мм), но пациентка отказалась. В 10-19 недель в комплексе сохраняющей терапии прием дидрогестерона. В 12 недель была отправлена консультацию в краевой центр, но пациентка от наблюдения и лечения отказалась. Повторная госпитализация стационар в 19 недель, отмечен рост узлов (Рисунок 6.2).

В 22 недели – лечение в АОПБ с диагнозом: Беременность 21-22 недели. Двойня. Угроза преждевременных родов. ОГА. Множественная миома матки больших размеров. ХПН. Многоводие. Возрастная первородящая. Анемия легкой степени.

Прибавка массы тела: 8 кг.

Поступила в родильный дом с регулярной родовой деятельностью в сроке 24-25 недель.

Диагноз: Ранние преждевременные роды в 24-25 недель. II период родов. Двойня. Дихориальная. Диамниотическая. Множественная миома матки больших размеров. Хр.ПН. Многоводие. Возрастная первородящая. Анемия легкой степени.

Роды решено вести консервативно. Взята в родзал. Родился первый живой ребенок мужского пола, 830 г, 35 см, 3-6 баллов по Апгар (переведен на ИВЛ) (ребенок умер в 5 месяцев после ОРВИ).

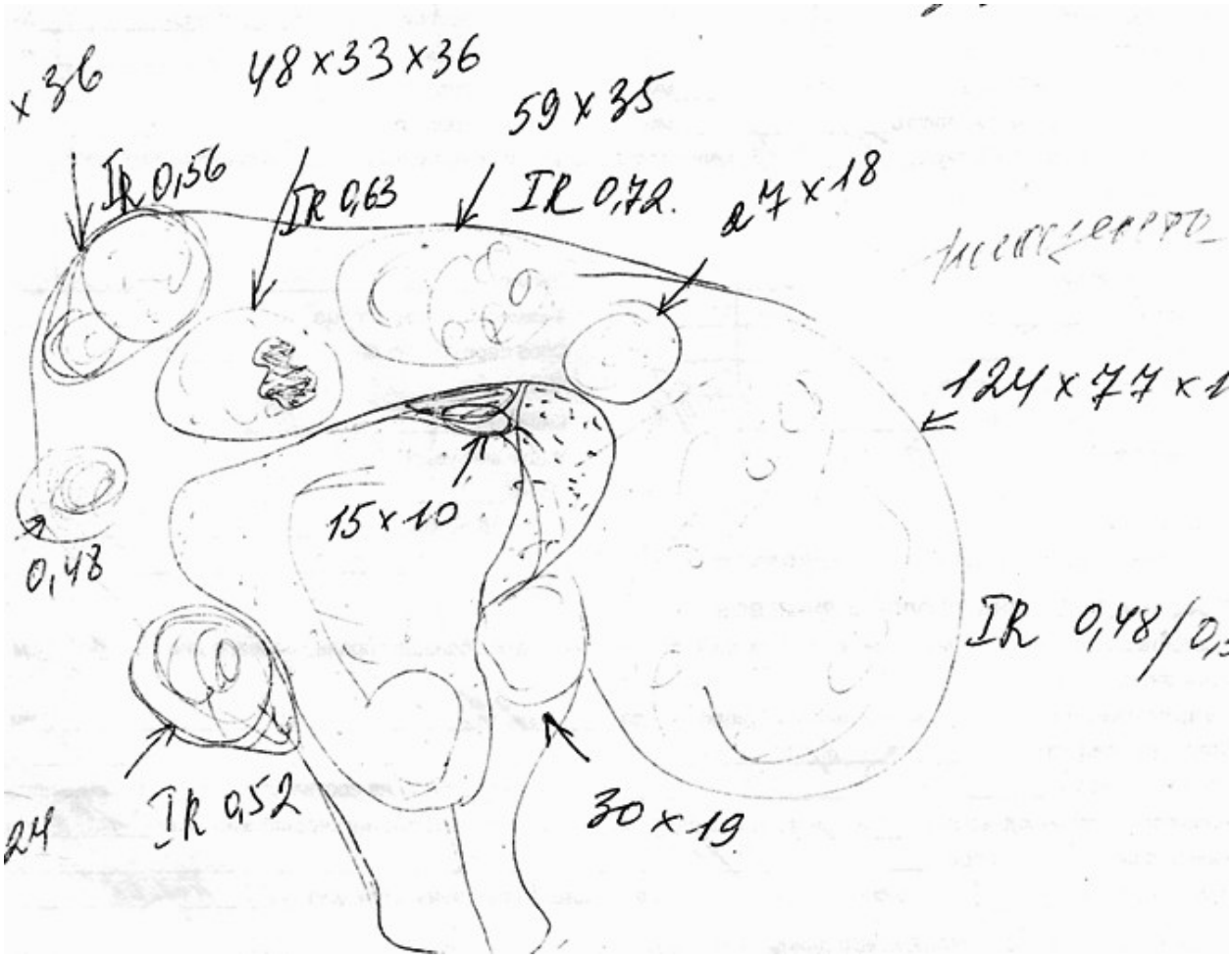


Рисунок 6.2 — Иллюстрация клинического примера. Схематичное изображение ультразвуковой картины множественной миомы матки у беременной. Комментарии в тексте (*Рисунок Васиной И.Б.*)

Рождению второго плода препятствовало наличие миомы матки больших размеров. Было решено родоразрешение закончить операцией кесарева сечения в экстренном порядке. Произведена нижнесрединная лапаротомия. Малое кесарево сечение. Извлечен мертвый плод женского пола весом 730 г, 35 см. Диагностировано вращение плаценты. С трудом выполнена экстирпация матки. Дренирование брюшной полости.

Окончательный диагноз: Ранние преждевременные роды в 24-25 недель. Двойня. Дихориальная. Диамниотическая. Интранатальная гибель II плода. ОГА. Миомы матки больших размеров, некроз узла. Хр.ПН. Многоводие. Возрастная первородящая. Анемия легкой степени. Нижнесрединная лапаротомия. Малое к\сечение. Вращение плаценты. Экстирпация матки Дренирование брюшной полости.

Послеродовый период протекал без осложнений, выписана домой на 10 сутки.

Данный клинический пример является ярким примером упущения «окна возможности» диагностики и лечения ММ, ценой чего явились репродуктивные потери, утрата репродуктивного органа.

Конечно, хирургическое лечение ММ несет свои риски [170, 200]. Но настоящее исследование подтвердило, что органосохраняющее лечение ММ не гарантирует инфертильность и репродуктивные неудачи, так основным критерием включения было спонтанное наступление беременности в естественном менструальном цикле. Тем не менее, МЭ лапароскопическим доступом угрожаема по гестационным осложнениям, что требует относиться к ней в контексте репродуктивных планов, рассматривать как начало интервала репродуктивного риска после МЭ, этап преемственной, персонализированной ПП, а не ее преамбулу.

6.3 Гистологическое исследование миомы матки как облигатное условие таргетного антирецидивного медикаментозного лечения

Удаление узла ММ представляет уникальный шанс исследовать его гистологически и т.д., что позволяет таргетно выбрать антирецидивную терапию. Нами подтверждена необходимость патогенетического обоснования персонализированного выбора антирецидивной терапии ММ в перспективе предстоящей беременности и преодоления осложнений гестации. Анализ патоморфологического профиля удаленных миоматозных узлов у пациенток, получивших персонализированную прегравидарную подготовку (ПП+), продемонстрировал превалирование клеточных форм опухоли. Согласно полученным данным, клеточная лейомиома была верифицирована в подавляющем большинстве случаев (81,3%, n=122), в то время как митотически активный гистотип составил 18,7% (n=28).

Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на высокую пролиферативную активность в образцах, митотически активный гистотип,

признаки цитологической атипии и зоны коагуляционного некроза полностью отсутствовали. Это позволяет классифицировать данные образования как доброкачественные, но биологически активные. Выявленная нами ассоциация митотически активного гистотипа с предшествующей гормональной терапией согласуется с теорией о влиянии экзогенных стероидов на темпы клеточного деления миоцитов.

Таким образом, преобладание клеточных вариантов строения миомы у женщин репродуктивного возраста и наличие митотически активных форм почти в каждом пятом клиническом случае (18,7%) подчеркивают гетерогенность опухоли. Данные морфологические особенности диктуют необходимость отказа от стандартных алгоритмов в пользу персонализированных протоколов послеоперационного ведения и противорецидивной терапии, направленных на сохранение репродуктивного потенциала пациенток.

6.4 Иммуногистохимическая характеристика миоматозных узлов

На основании проведенного ИГХ-исследования были определены ключевые молекулярно-биологические маркеры, определяющие патогенез развития лейомиомы матки у обследованных пациенток. Гормонально-рецепторный статус ткани миоматозных узлов отразил выраженную чувствительность к прогестерону. Согласно полученным данным, экспрессия рецепторов прогестерона (PR) в диапазоне от 51 до 100 баллов была зафиксирована у 57,33% (n=86) пациенток. Особого внимания заслуживает группа женщин (28,67%; n=43), у которых уровень экспрессии PR превышал 201 балл, что соответствует выраженной гиперэкспрессии. Суммарно доля пациенток с уровнем экспрессии более 50 баллов составила 86,0%, в то время как минимальные значения (до 50 баллов) наблюдались лишь в 12,67% случаев. Выявленная закономерность имеет важное прогностическое значение. Столь весомая доля высоких показателей интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона в лейомиоцитах свидетельствует о высоком риске стремительного роста миоматозных узлов в

условиях физиологической гиперпрогестеронемии, характерной для периода гестации. Полученные данные подтверждают ключевую роль прогестерона в инициации и прогрессировании ММ, что необходимо учитывать при прегравидарной подготовке и ведении беременности у данного контингента больных.

Ведущим механизмом поддержания клеточной массы узлов показано угнетение процессов естественной гибели клеток (апоптоза) – регуляции клеточного выживания. Почти у каждой второй пациентки (48,0%, n=72) верифицирована повышенная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2, что в сочетании с умеренной экспрессией p53 обеспечивает высокую жизнеспособность лейомиоцитов и их устойчивость к регуляторным стимулам.

Суммарный индекс пролиферации по маркеру Ki-67 оставался низким (0,1%) у подавляющего большинства пациенток (80,0%, n=120). Повышение пролиферативного потенциала до умеренных значений (10–12%) выявлено лишь в 20,0% наблюдений, что соответствует фазе активного роста миомы.

Таким образом, ИГХ-профиль исследуемых миоматозных узлов характеризуется сочетанием высокой рецепторной активности к прогестерону и блокадой механизмов апоптоза (высокий Bcl-2). Это позволяет заключить, что прирост объема опухоли у данного контингента больных происходит преимущественно не за счет высокой скорости деления клеток (низкий Ki-67), а за счет накопления генетически стабильных лейомиоцитов с увеличенным жизненным циклом. Данная патогенетическая особенность объясняет стабильное существование и рост миомы матки даже при низких индексах пролиферации, что необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания в период беременности.

У 86,0% женщин интенсивность экспрессии рецепторов прогестерона (PR) превышала 50 баллов, при этом у 28,7% (n=43) зафиксирована гиперэкспрессия (более 201 балла). Столь высокие показатели свидетельствуют о высоком риске прогрессирующего роста опухоли в условиях гестационной гиперпрогестеронемии.

Нами опровергнут стереотип p53-негативности всех ММ; установлен контраст частоты выявления в лейомиоцитах экспрессии рецепторов антиапоптотических белков – высокой для Bcl-2 (48%) и крайне низкой (6,67%) для p53; показана выявляемость маркера пролиферативной клеточной активности Ki-67 у каждой 5-й женщины с ММ (20%); преобладание умеренной (57,33%) и максимально выраженной (28,67%) экспрессии рецепторов прогестерона в ММ.

Комплексный анализ гистологического строения и ИГХ-профиля удаленных миоматозных узлов позволил сформулировать единую патогенетическую концепцию развития заболевания у обследованных пациенток.

Установлено, что в репродуктивном возрасте структура ММ представлена преимущественно клеточным гистотипом (81,3%), характеризующимся выраженной гиперклеточностью при низкой митотической активности. Митотически активный вариант верифицирован у 18,7% женщин, что указывает на наличие группы пациенток с потенциально более высокими темпами прогрессирования опухоли. Ведущим фактором стимуляции роста узлов является их высокая чувствительность к прогестерону. Нами выявлено, что увеличение объема миоматозных узлов у большинства пациенток обусловлено не столько активной пролиферацией, сколько блокадой механизмов апоптоза. Повышение уровня антиапоптотического белка Bcl-2 зафиксировано в 48,0% случаев, обеспечивая «выживаемость» генетически стабильных лейомиоцитов. Индекс пролиферации Ki-67 оставался низким (0,1%) у 80,0% обследованных, достигая умеренных значений (10–12%) только в митотически активных формах опухоли (20,0%).

Таким образом, морфофункциональный профиль миомы матки характеризуется преобладанием клеточных форм с высоким антиапоптотическим потенциалом на фоне выраженной прогестероновой рецепции. Полученные данные свидетельствуют о том, что биологическая агрессивность опухоли и риск её роста при беременности детерминированы не только темпами деления клеток, но и значительным увеличением их жизненного цикла за счет угнетения программируемой гибели (апоптоза). Это диктует необходимость

дифференцированного подхода к тактике прегравидарной подготовки – при выявлении митотически активных и гиперклеточных гистотипов требуется более строгий мониторинг и персонализированная антирецидивная терапия.

6.5 Медикаментозное лечение как преемственный этап прегравидарной подготовки после органосохраняющей миомэктомии

Нельзя не упомянуть значимость медикаментозного лечения ММ. Современная позиция планирования лечения пациенток с ММ подразумевает диагностику и классификацию конкретных подтипов миомы; учет индивидуальных потребностей пациентов (включая влияние на качество жизни или доступ к конкретным вмешательствам). Неизбежным при лечении ММ считается выбор терапии с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента. В качестве первых шагов обычно рекомендуются медицинские минимально инвазивные методы лечения [82]. Однако большинство исследований и клинических руководств направлены на фармакотерапию ММ в принципе или на дооперационном этапе [91, 100, 256, 155].

Настоящее исследование показало, что в реалии традиционная тактика лечения ММ только частично соответствует текущим клиническим рекомендациям. Недооценена эффективность СМРП, полное упущение при выборе антирецидивной терапии ММ ($p<0,001$); назначение почти половине (44,19%) женщин антирецидивной терапии of label (гестагенов (6,98%, $p=0,002$) и КОК (37,21%, $p<0,001$). Лидерами антирецидивной терапии ММ в КК в период 2012–2017 гг. показаны агонисты-ГЛ, КОК и прогестины (дидрогестерон). Выявлен острый дефицит сведений о частоте, структуре и длительности ПП после органосохраняющего лечения ММ у жительниц Краснодарского края. Сведений о структуре фармакотерапии после органосохраняющего лечения, ее длительности и эффективности отсутствуют.

Особого внимания в рамках научной дискуссии требует очевидный парадокс между известной ранее и выявленной в настоящем исследовании высокой

клинической эффективностью селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) и жесткими ограничениями их применения со стороны регуляторных органов [241, 51, 20]. Нельзя не признать, что улипристала ацетат подтвердил высокую эффективность при патогенетической консервативной терапии ММ. Тем не менее, несмотря на все доказанные бенефиты препарата, беспрецедентные меры международного и отечественного фармаконадзора кардинально изменили клиническую практику. Как указывалось ранее, на основании решения Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) и Информационного письма Росздравнадзора, оборот препарата был временно приостановлен, а последующее Решение Минздрава России окончательно сузило его показания до терапии резерва. Данный шаг продемонстрировал приоритет концепции абсолютной биологической безопасности над клинической результативностью. Это подтвердило необходимость непрерывной адаптации персонализированной комплексной системы прегравидарной подготовки у пациенток с ММ, включая перенесших МЭ. Расширение диагностического мониторинга не только гепатотоксичности препарата, но и органов-мишеней (эндометрия, молочных желез) и прецизионный сонографический контроль резидуальных узлов, несмотря на удорожание наблюдения на преконцепционном этапе ведения, закономерно улучшает репродуктивный исход.

Принципиальным отличием предлагаемой нами ПП является патогенетически обоснованная антирецидивная фармакотерапия ММ, препятствующая потенциальному росту неудаленных миоматозных узлов. Критериями выбора антирецидивной терапии ММ и реабилитации репродуктивной функции в комплексе прегравидарного менеджмента после органосберегающего хирургического лечения ММ следует считать следующие характеристики: гистологические (митотически активный гистотип ММ (8,67%); иммуно-гистохимические (выраженная интенсивность экспрессии в лейомиоцитах маркеров апоптоза p53, Bcl-2, Ki-67 и/или прогестероновых рецепторов, увеличенная частота низкой экспрессии в сравнении с умеренной (ОШ=3,92); микробиологические: наличие в узлах ММ, помимо физиологических количеств,

представителей нормальной микробиоты (доминирование у 84%, Peptococcus sp. (39,33%) и Pepto-streptococcus sp. (32,67%). Настоящее исследование показало, что антирецидивная терапия обеспечивает эффективное уменьшение количества и диаметра миоматозных узлов.

Персонализированный подход к выбору антирецидивной терапии обеспечил значимое снижение числа резидуальных миоматозных узлов, а в сочетании с последующим назначением КОК способствует почти двукратному снижению их диаметра. Уместно заметить, что назначение КОК в комплексе ПП предполагало возможные сомнения пациенток и коллег. Действительно, до настоящего времени обсуждаются риски роста ММ у женщин репродуктивного возраста, принимающих КОК [169]. Эта обеспокоенность обусловлена заведомой связью между женскими половыми гормонами, эстрогенами и прогестероном/прогестинами и ростом ММ. [133, 169, 115]. Сомнения подкрепляют имеющиеся сведения о 1,91-кратном повышении у китайских женщин репродуктивного возраста риска ММ при использовании КОК в сравнении с никогда не принимавшими их (OR= 1.91, 95% CI: 1.22-2.94), особенно при ИМТ ≥ 25 кг/м2 ($\chi 2$=8.60, p<0.05) [283]. У пациенток европеоидной расы отмечены позитивные эффекты КОК на ММ [169]. В современном мире закрепилось мнение о том, что использование гормональных контрацептивов и/или депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) в течение любого периода времени является мерой профилактики ММ, а КОК ещё и предотвращают пролиферацию эндометрия [219]. К сожалению, нами были подтверждены неизбежные последствия антирецидивной фармакотерапии ММ в виде функциональных изменений со стороны органов–мишеней, в частности – эндометрия и МЖ, подлежащие мониторингу в прегравидарном периоде. Интервал репродуктивного риска после МЭ по завершении персонализированной антирецидивной терапии ММ ассоциирован с фармакозависимыми рисками истончения эндометрия вплоть до атрофии при назначении агонистов-ГЛ и изменений на фоне приема модуляторов прогестероновых рецепторов (PRM-Associated Endometrial Changes) известны [260]. КОК способствуют нормализации толщины эндометрия к концу 3 месяца приема при всех видах антирецидивной

терапии: снижению – после приема антигестагенов (с 13,81±1,56 мм до 5,56±0,92 мм ($p<0,001$) и синтетических селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (с 13,72±1,21 мм до 5,50±0,98 мм ($p=0,002$), приросту – после приема агонистов-ГЛ (с 4,05±0,85 мм до 5,47±0,91 мм ($p<0,001$). Антирецидивная терапия вносила существенный вклад в динамику выявляемости ДДМЖ: 100%-му исчезновению после приема агонистов–ГЛ; дебюту после приема антигестагенов и синтетических селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (соответственно у 5,75% и у 11,36% женщин). Нами были показаны изменения УЗ-толщины эндометрия и клинико-сонографические признаки ДДМЖ после отмены антирецидивной терапии и последующего назначения КОК. Прием КОК в течение трех менструальных циклов после завершения антирецидивной терапии способствует нормализации толщины эндометрия в преддверии фертильного цикла. Выявленные риски ДДМЖ очевидно требуют мониторинга.

В настоящем исследовании КОК продемонстрировали протективные эффекты для эндометрия при назначении их после антирецидивной терапии. УЗ-толщина эндометрия после приема антигестагена и СМРП значительно превышает аналогичные показатели после приема агонистов-ГЛ; 3-месячный прием КОК способствует ее нормализации. Следует особенно подчеркнуть, что антирецидивная терапия отразилась на ДДМЖ, наблюдаемой у 72% женщин. Прием агонистов–ГЛ способствовал полному исчезновению признаков ДДМЖ, антигестагена или СМРП – ее дебюту. Прием КОК в первые 3 месяца вел к нарастанию клинических и/или УЗ-признаков ДДМЖ, но их частота к сроку отмены КОК снижалась к исходным показателям.

Помимо прочего, персонифицированная ПП предполагает кумулятивный эффект реализации репродуктивной функции после МЭ, когда общая давность рубца складывается из продолжительности антирецидивной терапии и последующего приема КОК, а учет количества фертильных циклов инициируется строго после отмены контрацепции. Принципиальную значимость имеют методологические различия в дизайне персонализированной и традиционной ПП. В Группе I (основной) не представляется возможным оценить изолированное

влияние конкретного антирецидивного препарата на количество фертильных циклов, поскольку конечный хронологический эффект всегда является результатом кумулятивного действия последовательного комплекса: исходный антирецидивный препарат (согласно разработанной схеме) + пролонгированный этап контролируемой контрацепции (КОК не менее 9–12 мес.). Хотя именно преемственность фармакологического этапа («антирецидивная терапия + КОК») позволила удержать безопасный интервал для репарации миометрия, обеспечив при этом скорое (медиана – 3,0 цикла) наступление беременности строго после отмены контрацепции.

Напротив, в Группе II (сравнения) представилось возможным оценить изолированное действие антирецидивных фармакологических агентов на скорость зачатия. К сожалению, данная тактика рутинного ведения характеризуется полным отсутствием контрацептивного этапа и, как следствие, несоблюдением безопасного хронологического интервала, необходимого для полноценной анатомо-функциональной репарации миометрия после МЭ.

Важно отметить то, что в Группе I (основной) методологически невозможно выделить изолированный эффект антирецидивного препарата на скорость наступления зачатия, т.к. всегда является кумулятивным следствием преемственного комплекса ПП. Хирургический этап (лапароскопическая МЭ) сменяется таргетной антирецидивной фармакотерапии, последующим назначением КОК в рамках стабилизации эндометрия и репарации оперированного миометрия (не менее 9–12 месяцев). Соответственно, отсчет количества условно фертильных циклов начинаются строго после полной отмены медикаментозной контрацепции. При этом общая давность рубца к моменту зачатия закономерно аккумулирует в себе длительность всех этапов ПП (медиана – 15,0–16,0 месяцев).

В противоположность этому, в Группе II (сравнения) фармакологический этап носил изолированный и несистемный характер (без последующей пролонгированной контрацепции), из-за чего зачастую преконцепционный период следует непосредственно за хирургическим этапом или антирецидивной терапией. Это приводит к неконтролируемому зачатию при вероятной незрелости рубца,

либо к отсроченному зачатию в 8-м фертильном цикле (особенно при изолированном приеме КОК в качестве антирецидивного средства).

Настоящее исследование показало, что к собственным рискам ММ хирургическое лечение добавляет еще один, конкурирующий по важности – рубец на матке.

6.6 Рубец на матке как приобретенный дополнительный риск в перспективе предстоящей беременности

Рубец на матке после МЭ видится рискованным приобретением в перспективе предстоящей беременности. В подтверждение этому приведем клинический случай, отмеченный после полного завершения набора данных и их анализа (в 2024 г.).

Клинический случай.

Пациентка О. В 2015 г. по поводу кисты правого яичника и миомы матки в частной клинике проведена лапароскопия. Выполнены удаление кисты яичника справа и МЭ в дне матки узла диаметром 4 см (со слов, выписка не представлена, данных об использовании шовного материала нет). Реабилитация после операции не выполнялась. Спонтанная беременность наступила через 3 года, протекала без особенностей. В акушерский стационар поступила с нерегулярными тянущими болями внизу живота. Диагноз: беременность 37 недель 4 дня. Рубец на матке после МЭ. При выполненном УЗИ в приемном покое в дне матки определяется дефект миометрия с пролабированием плодного пузыря в брюшную полость (Рисунок 6.3, а). Произведено экстренное кесарево сечение, учитывая разрыв матки по рубцу после МЭ. Интраоперационно диагноз подтвержден (Рисунок 6.3, б). Выполнена метропластика в области разрыва. В микроскопическом описании макропрепарата указаны пласты гипертрофированной гладкомышечной ткани с очаговым отеком стромы, мелкими кровоизлияниям, полнокровием сосудов, слабовыраженным периваскулярным лейкопедезом. Гистологическое заключение: рубцовые изменения миометрия.



а)


б)

Рисунок 6.3 — Разрыв матки по рубцу после миомэктомии: а) по данным УЗИ (дефект стенок матки d=18 мм с формированием аневризмы размерами 62*30*50 мм, стенками которой являются плодные оболочки; содержимое — амниотическая жидкость; верхний край плаценты достигает нижнего края дефекта; б) интраоперационно. Иллюстрация клинического случая. Комментарии в тексте

Особенно это важно при том условии, что более чем у 85% женщин миоматозные узлы имели интрамуральный компонент, была необходимость разреза на матке более чем в два раза в сравнении с диаметром узла при локализациях Типов 4-6. В данной связи неутешительны сведения о том, что для женщин, не планирующих беременность после МЭ, оказались более свойственными субсерозно-интрамуральная локализация узла (ОШ=12,72) и его размер вплоть до 150 мм. «Выращивание» максимального для когорты размера миоматозного узла показали жительницы города, преимущественно с высшим образованием и незамужним текущим статусом. В данной связи хотелось бы подчеркнуть, что целесообразность лапароскопической МЭ с «рискованной» локализацией узлов (перешеечные или интрамуральные малых размеров) у данного контингента женщин видится нами сомнительной. Хирургическими издержками МЭ являются приобретение на матке 3-5 рубцов после энуклеации интрамуральных миоматозных узлов (85%); вынужденное сохранение миоматозных узлов (количеством до 5) по причине мелкого размера или

перешеечной локализации. С позиций современной органосберегающей хирургии тотальное удаление всех мелких узлов (радикализм ради радикализма) следует отнести к хирургической агрессии, которая наносит колоссальный вред анатомо-функциональной полноценности матки. Энуклеация каждого микроузла превращает миометрий в «решето», формирует огромную площадь дополнительных рубцов, нарушает архитектонику органа и катастрофически снижает его сократительную способность. Оставление мелких стабильных узлов (особенно интрамурально-субсерозных) представляется осознанным клиническим выбором в пользу сохранения репродуктивного потенциала женщины.

6.7 Психоэмоциональный профиль и субъективная оценка качества медицинской помощи как предикторы удовлетворенности родоразрешением у женщин с миомой матки

Проведенный анализ субъективной оценки качества медицинской помощи выявил глубокую диссоциацию в репродуктивных установках пациенток. В то время как для женщин Группы I было характерно стремление к реализации естественного родоразрешения (ОШ=3,36; 95% ДИ 1,57–7,17), пациентки Группы II чаще склонялись к плановому кесареву сечению, что было продиктовано не столько клиническими показаниями, сколько выраженной пренатальной тревогой и страхом перед родами через естественные родовые пути (ОШ=3,36; 95% ДИ 1,57–7,17).

Особого внимания заслуживает выявленный нами высокий уровень постнатальной неудовлетворенности методом родоразрешения в Группе II при проведении кесарева сечения (ОШ=5,53; 95% ДИ 3,32–9,20). Данный факт подтверждает гипотезу о психологической травматичности оперативного финала беременности [102], восприятие женщиной процедуры, направленной на обеспечение соматической безопасности, как депривацию полноценного опыта материнства.

Нами также зафиксировано, что в условиях равнозначной информационной поддержки при обсуждении метода родоразрешения, женщины Группы II высказали неудовлетворенность объемом предоставленных данных и временем на принятие решения о методе родов (χ^2=6,29, p=0,01) в сочетании с давлением со стороны родственников (χ^2=12,66, p<0,001), что создает условия для формирования ятрогенного психологического дистресса.

Единственным стабилизирующим фактором, продемонстрировавшим сопоставимо высокую частоту в обеих группах (67,33 и 61,33%, p=0,28), стала поддержка медицинского персонала. Это указывает на то, что коммуникативная компетенция врачей и акушерок остается ключевым ресурсом для минимизации негативных психологических последствий у женщин с осложненным гинекологическим анамнезом.

6.8 Стратегия персонализированной прегравидарной подготовки как инструмент минимизации акушерских и экономических рисков при родоразрешении пациенток с миомой матки

Анализ клинико-экономической целесообразности различных прегравидарных подходов к ведению пациенток после органосохраняющего лечения ММ позволил выявить фундаментальную разницу в структуре финансовых затрат и их прогностической управляемости.

Центральным аргументом в пользу внедрения персонализированной ПП является трансформация структуры расходов из категории экстренных и неконтролируемых в Группе II в категорию плановых инвестиционных вложений в Группе I. Установлено, что средняя стоимость этапа подготовки, включающая лапароскопическую МЭ и применение противоспаечных барьеров, составляет 152 106 руб. Данная сумма сопоставима со стоимостью одного эпизода кесарева сечения с метропластикой (149 160 руб.), однако превентивный подход в Группе I позволяет избежать пиковых финансовых нагрузок на этапе родоразрешения.

Особого внимания требует выявленный в ходе исследования «ценовой разрыв» при возникновении критических акушерских осложнений. В Группе II (без персонализированной ПП) потребность в высокотехнологичных методах гемостаза, таких как эмболизация маточных артерий (ЭМА) или баллонная окклюзия подвздошных артерий в сочетании с аппаратом Cell-saver, повышает стоимость случая до экстремальных значений — 656 000–686 000 руб.

Сравнительный анализ коэффициентов эффективности затрат (CER) подтверждает экономическое превосходство предложенной нами тактики: показатель CER в Группе I составил 148 532 руб. против 515 021 руб. в Группе II. Рассчитанный инкрементальный показатель (ICER) демонстрирует, что внедрение персонализированной ПП обеспечивает экономию в размере 12,13 млн. руб. на единицу полной клинической эффективности в расчете на 100 пациенток.

Таким образом, персонализированная прегравидарная подготовка после ЛС МЭ должна рассматриваться не как дополнительная финансовая нагрузка, а как стратегический инструмент минимизации акушерских и экономических рисков. Инвестиции в ПП (даже с использованием барьерных технологий ценой 11 000 руб.) являются безусловно оправданными, так как они предотвращают сценарии экстренного родоразрешения и кратно более дорогостоящего выхаживания глубоко недоношенных детей.

6.9 Эффекты персонализированной прегравидарной подготовки после органосохраняющего лечения миомы матки в реальной минимизации осложнений последующей беременности

Настоящее исследование привело доводы в пользу того, что бессимптомная ММ в сочетании с рубцом после МЭ несет высокий риск осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. Осложнения беременности, связанные с ММ, известны. По некоторым данным частота КС у женщин с ММ достигает 85,2%. ММ обуславливает не только повышение риска КС (ОШ 2,2, 95% ДИ 2,1–2,3), но и тазового предлежания плода (скорректированное ОШ 1,3, 95%

ДИ 1,2–1,5) и ПРК (скорректированное ОШ 1,2). 95% ДИ 1,1–1,4). На способ родоразрешения влияют размер ММ и ее расположение; частота ПРК возрастает с увеличением размера ММ (p<0,001) [286].

Рубец на матке после МЭ значительно усугубляет фертильные риски [22, 77]. В первой главе мы подробно касались этой темы. Сейчас же, обобщая собственные результаты, хотелось бы обратиться к систематическому обзору (2020) Кокрейновской библиотеки [240] о влиянии МЭ на исходы фертильности и сравнении различных хирургических подходов. Не получено убедительных доказательств того, улучшает ли МЭ частоту наступления клинической беременности при интрамуральной (ОШ 1,88, 95%, ДИ от 0,57 до 6,14), подслизистой (ОШ 2,04, 95% ДИ от 0,62 до 6,66), интрамуральной/субсерозной (ОШ 2,00, 95% ДИ от 0,40 до 10,09) или интрамуральной/подслизистой миомы (ОШ 3,24, 95% ДИ от 0,72 до 14,57). Так же не получено убедительного подтверждения того, снижает ли МЭ частоту выкидышей при интрамуральной (ОШ 1,33, 95% ДИ от 0,26 до 6,78);, субмукозной миоме (ОШ 1,27, 95% ДИ от 0,27 до 5,97), интрамуральной/субсерозной (ОШ 0,80, 95% ДИ от 0,10 до 6,54) или интрамуральной/подслизистой ММ (ОШ 2,00, 95 % ДИ от 0,32 до 12,33). Невозможно утверждать, улучшает ли лапароскопическая МЭ по сравнению с лапаротомией или мини-лапаротомией частоту живорождения (ОШ 0,80, 95% ДИ от 0,42 до 1,50), частоту преждевременных родов (ОШ 0,70, 95% ДИ от 0,11 до 4,29), клинической беременности (ОШ 0,96, 95% ДИ от 0,52 до 1,78), выкидышей (ОШ 1,25, 95% ДИ от 0,40 до 3,89) или КС (ОШ 0,69, 95% ДИ от 0,34 до 1,39). В итоге формулируются неутешительные выводы об ограниченности доказательств, позволяющих определить риски МЭ в реализации фертильности женщин с ММ. Авторы систематического обзора предостерегают, что к существующим в литературе исследованиям подобного рода следует относиться с осторожностью из-за их небольшого числа и очень низкого качества доказательств.

Негативным последствием отсутствия ПП показан прирост максимального диаметра узла в I, II и III триместрах беременности, вторичные изменения узла с 23,67±1,53 нед. С учетом широкого применения гестагенотерапии в акушерско-

гинекологической практике, считаем важным акцентировать внимание на установленной сопряженности приема гестагенов при сохраняющей беременность терапии с ростом ММ после приема антигестагена (p<0,01) у женщин без ПП. Отсутствие антирецидивной терапии, так же показало существенную связь с ростом ММ (ОШ=7,50).

Обоснованность диспансеризации условно фертильных женщин с ММ, необходимость своевременного лечения МЭ подтвердили прегестационные истоки угрозы невынашивания во II триместре беременности, а именно: два УЗ–предиктора – максимальный диаметр удаленного или оставшегося после МЭ узла. Установлено, что такие осложнения гестации, как угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ и их присутствием и АИП, значимо (p<0,05) сопряжены с максимальным диаметром оставшегося после МЭ узла и удаленного узла, возрастом рубца на матке после МЭ. Но эта связь не универсальна, а избирательна для женщин с ПП (ПП+), без нее (ПП-) или в когорте в целом (ПП±) (рисунок 6.4).

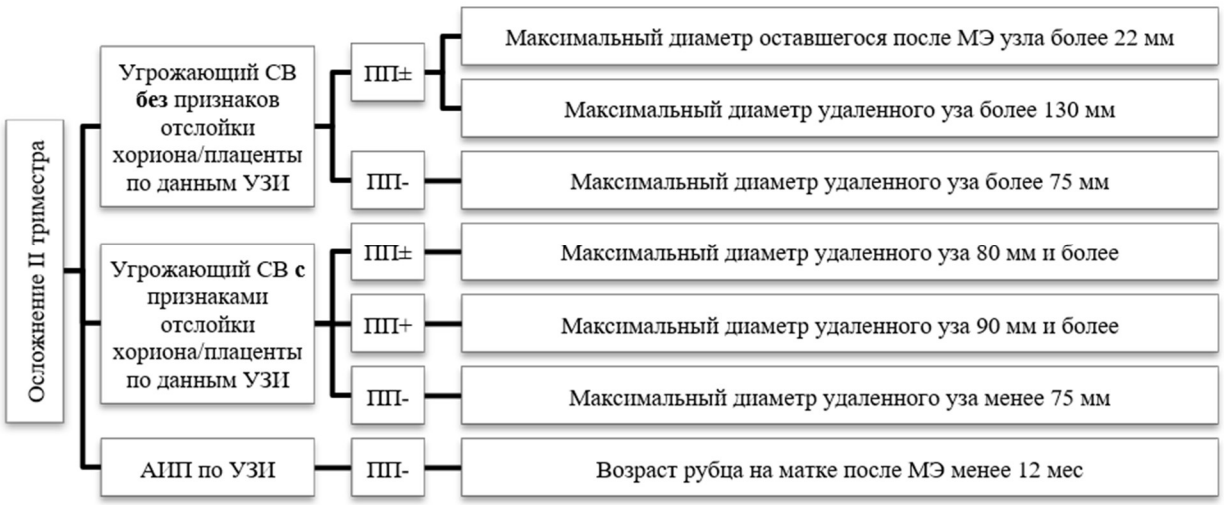


Рисунок 6.4 — Сопряженность прегравидарной подготовки, прегестационных УЗ-критериев ММ и осложнений гестации

Органоуносящего метода гемостаза при массивной кровопотере по характерной для отсутствия ПП женщин причине – АИП – удалось избежать благодаря родоразрешению в перинатальном центре III уровня, круглосуточному

доступу к современным кровосберегающим технологиям, возможностям метропластики.

Таким образом, нам удалось обосновать и показать высокую эффективность персонализированной прегравидарной подготовки, принципиально отличающейся от традиционных подходов, что отражено в таблице 6.1.

Таблица 6.1 — Различные эффекты персонализированного и традиционного органосохраняющего лечения миомы матки

Персонализированная поэтапная прегравидарная подготовка	**Традиционные прегравидарные подходы**
Органосохраняющее лечение ММ	
• удаление 2 узлов субсерозно-интрамуральной локализации (p=0,008), • большее число удаленных узлов (1,52±0,75 и 1,28±0,51, p=0,001); • не удаление от 1 до 5 миоматозных узлов по причине их мелкого размера (до 11 мм) или их перешеечной локализации (15,81±2,68 мм)	• удаление при лапароскопической МЭ узлов субсерозно-интрамуральной локализации (ОШ=12,72, 95% ДИ 2,93-55,14); • бóльшие размеры удаленного узла – вплоть до 150 мм (p=0,0009); • больший размер неудаленного узла (13,88±3,00 мм и 9,5±0,58 мм, p=0,02); • преимущественной локализацией ММ Типа 5 (частота более чем 85%); • длиной разреза на матке 136,39±17,46% (до 200%) после МЭ от диаметра удаленного миоматозного узла локализаций Типов 4-6 на; • наибольшим превышением размера разреза на матке по отношению к диаметру узла при локализации ММ Типа 4 в сравнении с Типом 5 (154,21±19,70% и 132,29±7,85%, p=0,002) и Типа 6 (154,21±19,70% и 125,29±10,8%, p=0,0009)
Антирецидивная терапия	
Патогенетически обоснованная фармакотерапия (p<0,001)	Нерациональный выбор антирецидивной терапии: • отказ от высокоэффективных современных препаратов (СМРП, $\chi 2=16,34$, p<0,001), • выбор у 44,19% женщин терапии of label (КОК (37,21%, p<0,001, гестагенов (6,98%, p=0,002)
Контроль фертильности как условие для полноценной репарации миометрия	
• Обеспечение условий для полноценной репарации миометрия – большим возрастом рубца на матке (не менее 12 мес.); • контролируемый более продолжительным интервал восстановления фертильности после лапароскопической МЭ (4,41±2, 58 и 3,58±1,61 (p<0,001)	• Неконтролируемая фертильность после МЭ, • наступление у 46% женщин беременности при «свежем» рубце на матке (в интервале менее 12 мес. после МЭ)

Продолжение таблицы 6.1

Беременность	
	• Осложнения: в I триместре – угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=2,83 (95% ДИ 1,77-4,52) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,1 (95% ДИ 2,31-7,28); более низкий индекс васкуляризации хориона (VI) (11,78±2,22 и 13,36±2,44, p<0,001); во II триместре – угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=4,57 (95% ДИ 2,62-7,97) и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (ОШ=5,09 (95% ДИ 2,92-8,86), УЗИ маркеры АИП (p=0,08); в III триместре – угрожающие ПР (ОШ=2,76 (1,67-4,54); ПР (ОШ=5,75 (2,31-14,31); хроническая плацентарная недостаточность (p<0,001); ЖДА (ОШ=3,0 (1,79-4,94); ПЭ в целом (ОШ=2,74 (1,42-5,27), умеренной тяжести в частности (ОШ=2,54 (1,31-4,91); ЗРП (ОШ=2,57, 95% ДИ=1,09-6,08), маловодие (ОШ=4,0, 95% ДИ=2,41-6,62); ПЭ (p=0,16), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (p=0,008), предлежащие плаценты (p<0,001), АИП по УЗИ (p=0,005); вторичные изменения узлов с характерной симптоматикой (p<0,001)/ только по УЗИ (p=0,002); • рост резидуальных узлов в I-м (18,25±3,92 мм и 11±0,82 мм, p=0,005), II-м (24,63±5,26 мм и 15,25±1,89 мм, p=0,007) и III триместрах беременности (33,38±8,70 мм и 16±1,41 мм, p=0,003); • значимый прирост размера узла в I триместре до 18,25±3,92 мм (p=0,01), во II триместре до 24,63±5,26 мм (в сравнении с I триместром p=0,01), в III триместре 33,38±8,70 мм (в сравнении со II p=0,01); • рост миоматозных узлов приеме прогестинов во время беременности, как при отсутствии антирецидивной терапии (ОШ=7,50, 95% ДИ 2,90–19,42), так и антирецидивной терапии антигестагеном (p<0,01)
Родоразрешение	
Родоразрешение через естественные родовые пути (ОШ=9,8 (95% ДИ 5,01-19,18).	• При естественном родоразрешении – развитие первичной слабости (ОШ=15,71, 95% ДИ 3,08-80,18) или дискоординации родовой деятельности (ОШ=22,67, 95% ДИ 2,12-241,89), • ПОНРП (ОШ=22.67 (95%ДИ 2,12-241,89), • прогрессирующая интранатальная гипоксия плода ОШ=48,75 (95%ДИ 9,35-254,18); • угрожающий разрыв матки (16,67%, p=0,02); • при КС – более продолжительное родоразрешение (62,5±7,93 мин и 41,5±2,36 мин, p<0,001); • визуализация рубцовой деформации миометрия после лапароскопической миомэктомии (ОШ= 37,27, 95%ДИ 12,85-108,12), • необходимостью расширения объема операции – консервативной миомэктомии (ОШ=3,04, (95%ДИ 1,20-7,72); • АИП (p<0,001) с двукратным превышением реальной частоты в сравнении с предполагаемой; • большая кровопотеря (1109,09±325,44 мл и 500,0±77,46 мл или 14,23±4,85 мл/кг и 6,73±0,98 мл/кг, p=0,00007) вплоть до 1650 мл по причине АИП

Продолжение таблицы 6.1

Послеродовый период	
	Осложнения послеродового периода: • субинволюция матки (ОШ=3,70, 95% ДИ 1,88-7,28), после родов через естественные родовые пути (ОШ=16,25, 95% ДИ 3,57-74,05) и КС (ОШ=2,51, 95% ДИ 1,14-5,57); • ППРК (ОШ=4,72, 95% ДИ 1,00-22,24), чаще после естественных родов (p<0,001); • больший объём поздней послеродовой кровопотери (350±70,71 мл и 325±35,36 мл, p=0,005)

Обобщая полученные результаты, необходимо признать несовершенство диспансеризации потенциально фертильных женщин с ММ и прегравидарных подходов при лапароскопическом орагносохраняющем хирургическом лечении. Нами отражено, что отсутствие прегравидарного планирования сопровождается информационным дефицитом первичной медицинской документации, рутинным трендом неполноценного протоколирования лапароскопического органосохраняющего хирургического лечения ММ. Практически повсеместно отсутствуют точные или полные сведения о динамике УЗИ размеров ММ после МЭ. Оценка микробного состава ложа миоматозного узла рутинно не исследуется, хотя у 84% женщин идентифицируются микроорганизмы, у 34% – требуется антибактериальная терапия.

Полученные данные свидетельствуют о том, что намеренный или ненамеренный отказ от прегравидарного планирования является звеном мирового тренда уклонения от медицинской помощи. Современная женщина репродуктивного возраста с длительным течением заболевания ММ допускает отсрочку или отказ от консультирования, несмотря на имеющиеся нарушения, а после органосохраняющего лечения ММ – от прегравидарной подготовки, способна зачать при «свежем» рубце на матке после МЭ, подвергая себя и плод серьезным рискам. Отказ от прегравидарной подготовки имеет социо-демографические корни, требует соответствующей стратификации групп диспансерного риска, современной диагностики ММ, начиная с раннего репродуктивного возраста, восстановления и реализации фертильности. Полученные нами результаты являются помощью врачу акушеру-гинекологу амбулаторного звена, видятся выявленные значимые клинико-анамнестические и ультразвуковые критерии дифференцировки женщин с ПП, позволяющие прогнозировать эффективность выбранной последующей антирецидивной фармакотерапии, особенностей гестации и родоразрешения.

Персонализированная трехуровневая ПП подразумевает своевременное выполнение МЭ, соблюдение интраоперационных методик, направленных на оптимизацию репарации миометрия, таргетный выбор антирецидивной терапии,

обеспечение интервала времени для формирования полноценного рубца на матке путем индивидуального подбора в послеоперационном периоде КОК, значительно снижая частоту и сужая спектр осложнений беременности и родоразрешения. К сожалению, неравенство ресурсов гинекологических стационаров различных уровней требует организации логистики женщин для МЭ в центрах, где имеется возможность наложения эндоскопических швов, применения самофиксирующихся нитей, применения противоспаечных барьеров и т.д. Остается крайне актуальным вопрос внедрения в практику методов верификации пролиферативной активности ММ, ее гормональной рецептивности и пр., без которых патогенетический подбор антирецидивной фармакотерапии невозможен. Преемственное применение КОК после антирецидивной терапии показано гарантом реабилитации миометрия в области рубца после МЭ. Предложенная нами многоэтапная прегравидарная подготовки женщин видится перспективной для улучшения показателей здоровья женщин репродуктивного возраста, исходов беременности и родов после органосохраняющего лечения ММ.

Полученные данные позволили составить представление о региональных тенденциях сохранения фертильности женщин после МЭ лапароскопическим доступом. Аргументирована необходимость и эффективность персонализированной поэтапной ПП для улучшения исхода беременности и родов.

Нами подтверждена необходимость особого обеспечения реализации фертильности у женщин, перенесших МЭ, подразумевающие не только хирургические подходы (выбор способа МЭ, профилактика проникновения в полость матки, полноценное восстановление целостности матки), адьювантные антирецидивные подходы, но и фактор времени.

Однако относительно фактора времени после перенесенной МЭ и наступлением беременности возникает актуальная проблема репродуктивного здоровья женщины в целом и гестационно обусловленных рисков – рубец на матке.

Проблема рубца на матке после МЭ должна определять не только тактику ведения беременности и выбор метода родоразрешения, но и прегравидарные и преконцепционные подходы. Гистологическая несостоятельность рубца на матке

после МЭ является предметом острой дискуссии до настоящего времени во всем мире, что отражено в первой главе настоящего диссертационного исследования. Вот почему в комплексе преконцепционной подготовки нами были использованы комбинированные оральные контрацептивы.

Несмотря на то, что в течение последних десятилетий ежегодно усовершенствуются подходы к профилактике, диагностике, лечению миомы матки, обновляются и внедряются клинические протоколы, одним из нерешенных вопросов является невозможность внедрения и рутинного применения высокотехнологичных подходов (масс-спектрометрия, робот-ассистированные технологии, генетическое и иммуногистохимическое исследование тканей, определение гормонов, продуцируемых миоматозным узлом и т.д.) вследствие различных организационных, финансовых причин.

Таким образом, имеется острая необходимость внедрения особых подходов к прегравидарной подготовке женщин, перенесших МЭ лапароскопическим доступом. Отметим, что в настоящем исследовании в группу II включались женщины, у которых полноценной прегравидарной и преконцепционной подготовки не выполнялось. У 56,67–74,67% в медицинской документации не были указаны сведения, определяющие дальнейшие подходы по подготовке к беременности, её ведению, методам родоразрешения (локализация удаленного миоматозного узла, глубина дефекта миометрия после МЭ, способ восстановления) целостности стенки матки. У 78,67% отсутствовали сведения об эндоскопическом наложении швов на стенку матки, что позволяет предположить применение коагуляции и наличии вышеописанных рисков.

Мы можем предполагать, основываясь на анализе собственных данных с применением соответствующих пакетов статистической и математической обработки данных, что индивидуализированные подходы к МЭ, назначению антирецидивной, преконцепционной подготовки радикально меняют прогноз для течения и исхода беременности. Мы убедились на основании предшествующего клинического и научного опыта, что миома матки даже гигантских размеров, адъювантная фармакотерапия, рубец на матке после МЭ не являются облигатными

факторами риска бесплодия. Беременность может наступить и прогрессировать. Но каковы риски для репродуктивного здоровья женщины и можно ли их предотвратить? Мы считаем, что в настоящем исследовании мы частично ответили на эти вопросы.

Сегодня 50-летний возрастной рубеж имеет принципиально иной ценз, нежели 20 лет назад и более. Современным трендом признано увеличение возраста женщин, планирующих фертильность. Более того, вспомогательные репродуктивные технологии позволяют при помощи донорства ооцитов, криопрезервации собственных ооцитов реализовать фертильность и после менопаузы. Таким образом, риски появления миомы матки у женщин более старшего возраста, наравне с женщинами раннего и среднего репродуктивного возраста, являются одной из преград для вынашивания и донашивания беременности. Нами было подчеркнуто, что МЭ может потребоваться и в 21 год. Следовательно, мы предлагаем расширять возрастные границы диспансерных групп по диагностике ММ в репродуктивном возрасте.

В настоящем исследовании была предложена концепция долгосрочного наблюдения и ведения женщин с миомой матки, перенесших МЭ лапароскопическим доступом, подразумевающая своевременную диагностику ММ, хирургическое лечение лапароскопическим доступом. Обоснована необходимость организации логистики женщин для выполнения МЭ в центрах, где будет исключена коагуляция миометрия, возможно наложение эндоскопических швов, применение противоспаечных барьеров). В послеоперационном периоде необходим индивидуальный подбор антирецидивной фармакотерапии, основанный на объективных методах характеристики миоматозного узла, позволяющих оценить его митотическую активность и гормональную зависимость. Необходимо назначение гормональной контрацепции длительностью не менее 9 месяцев после трех месяцев антирецидивной терапии, что, согласно полученным данным, является гарантом реабилитации миометрия в области рубца после МЭ, функциональной состоятельности эндометрия в условно-фертильном цикле при известных рисках агонистов гонадолиберинов (гипотрофия, атрофия эндометрия), антигестагена (изменение эндометрия, ассоциированные с приемом модуляторов прогестероновых рецепторов).

Эффективность предложенного алгоритма прогноза, ранней диагностики и профилактики гестационных осложнений у женщин после лапароскопической МЭ научно обоснована в предыдущей главе. Надеемся, что внедрение практических рекомендаций настоящего диссертационного исследования значительно улучшат показатели здоровья женщин репродуктивного возраста, исходов беременности и родов после органосберегающего лечения миомы матки, а научные и теоретические положения составят основу дальнейшего изучения проблемы не только акушерами-гинекологами, но и эндокринологами, генетиками, социологами и др.

Представляется крайне важной установленная и патогенетически обоснованная нами долгосрочная связь между спецификой ММ, ее органосберегающего лапароскопического и фармакологического лечения и осложнениями предстоящей гестации, исходом для матери. Нам удалось обозначить разноплановые прегравидарные детерминанты (социальные, общеклинические, миома-ассоциированные (анамнестические, микробиологические, гистологические, иммуногистохимические, фармакологические, репарационные) патогенеза осложнений гестации (угрозы невынашивания и АИП) после органосберегающего лечения ММ (рисунок 6.5).

В дополнение к имеющимся мерам нами патогенетически обоснована необходимость персонализированного выбора антирецидивной терапии ММ в перспективе предстоящей беременности и преодоления осложнений гестации после лапароскопического органосберегающего лечения миомы матки. Расширены представления о роли микробиоты миомы матки в репарации миометрия, рисках осложнений предстоящей беременности после органосберегающего лечения миомы матки.

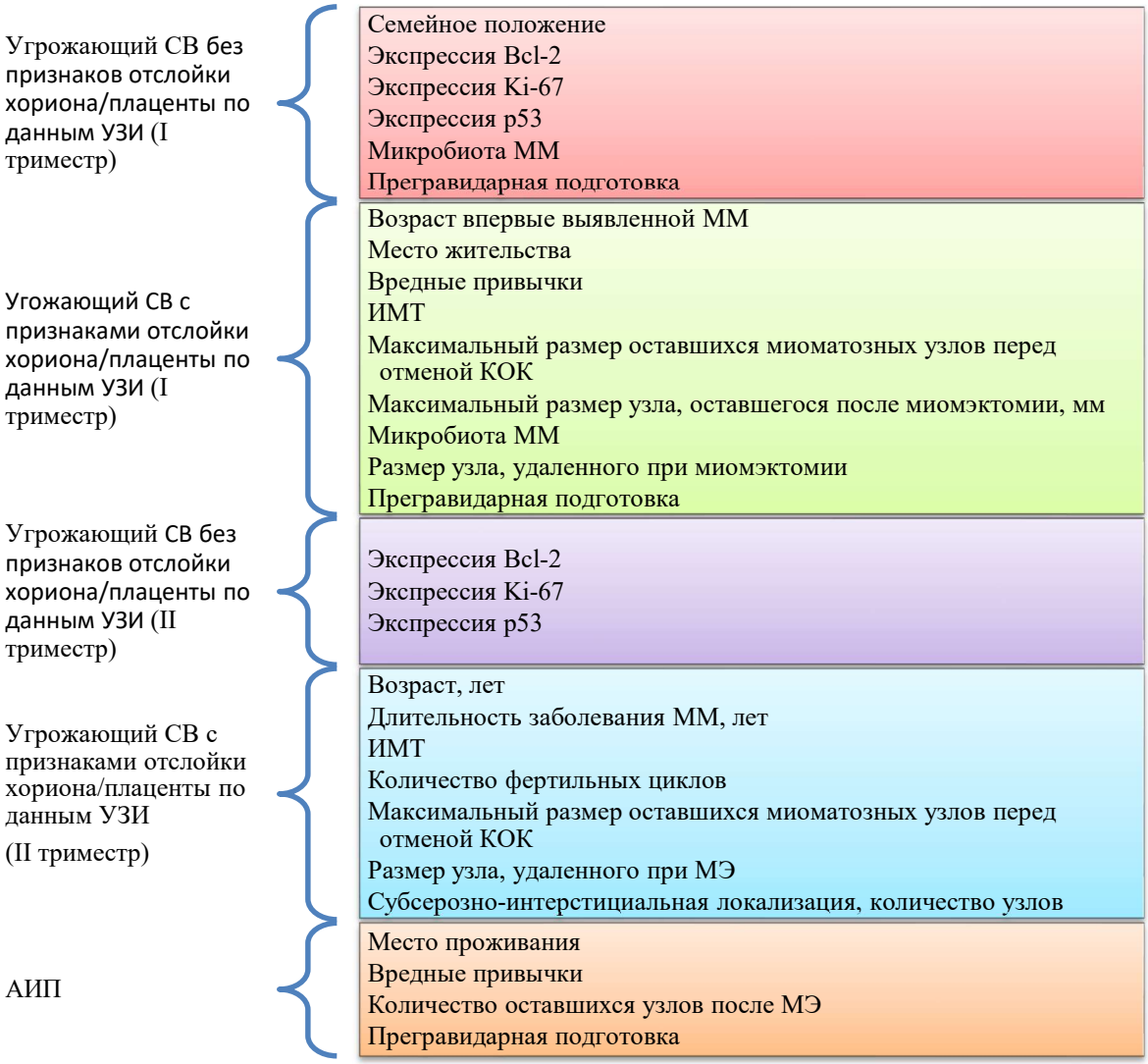


Рисунок 6.5 — Осложнения гестации
с сочетанными прегестационными детерминантами

Нами обосновано, что бессимптомная ММ в сочетании с рубцом после МЭ несет высокий риск осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. Показана конкурентная роль прегестационных миома-ассоциированных, не миома-ассоциированных и не рубец-ассоциированных риск-факторов (социальных, общеклинических, микробиологических, гистологических, иммуногистохимических, фармакологических, особенности прегравидарной подготовки) в осложнениях беременности (рисунок 6.6).

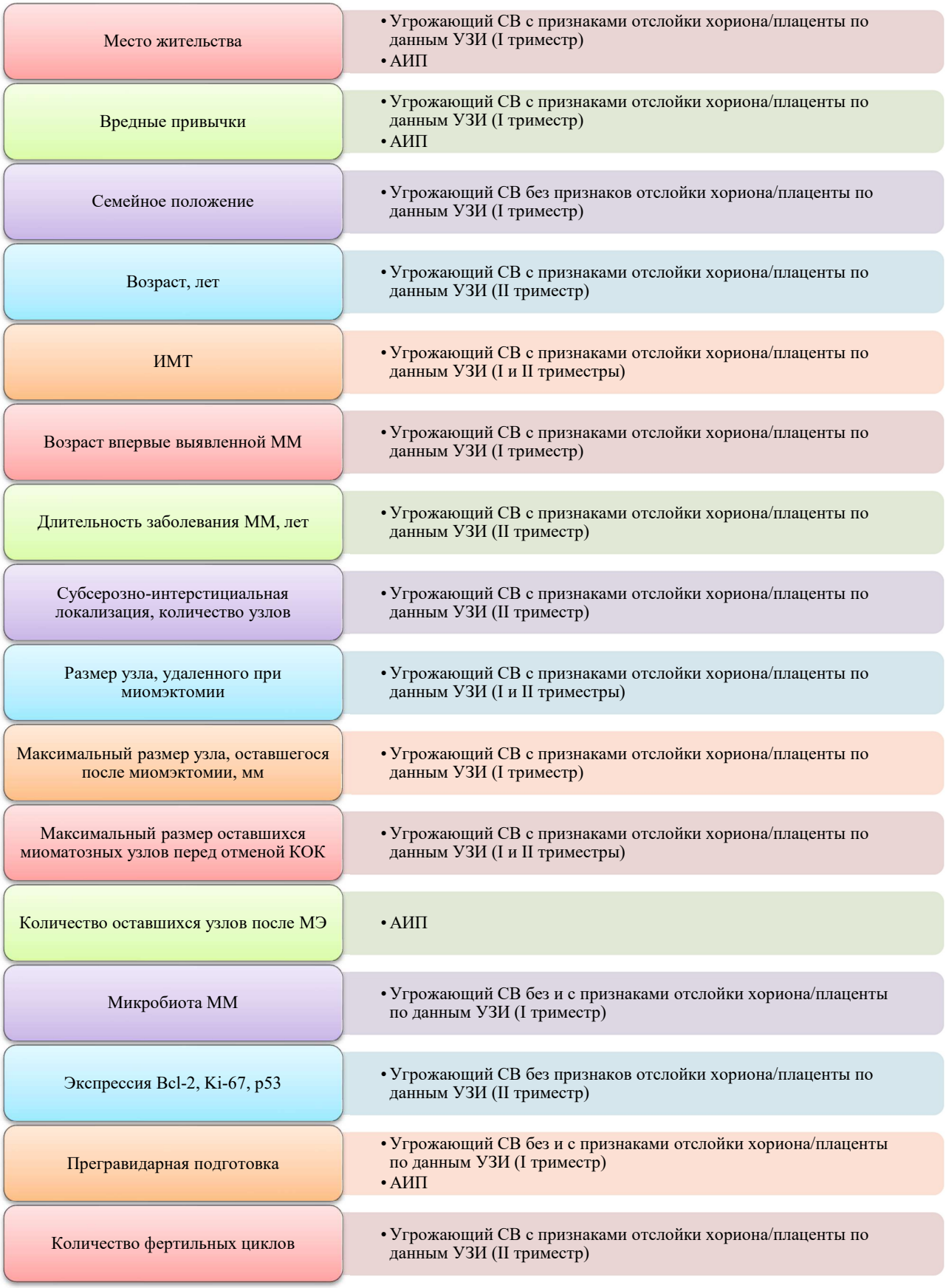


Рисунок 6.6 — Прегестационные детерминанты осложнений гестации

Идентифицированы высокоинформативные предикторы осложнений гестации с пороговыми значениями для женщин после органосберегающего лечения миомы матки. Установлена значимая сопряженность приема препаратов прогестерона при беременности с ростом ММ.

Сформулирован ряд перспективных мероприятий (персонализация, этапность) по обновлению имеющихся подходов к прегравидарной подготовке женщин после органосберегающего лечения ММ; контролю прогресса беременности, родоразрешения и послеродового периода. Акцентировано внимание на фундаментальных этапах прегравидарного менеджмента потенциально фертильных женщин: хирургического (обязательное восстановление целостности матки с использованием самофиксирующихся нитей; применение противоспаечного барьера; забор материала для оценки микробиоты ложа удаленного узла, иммуногистохимического и гистологического исследования ММ); фармакологического (антибактериальная терапия (по микробиоте миоматозного узла); фармакологического (таргетная антирецидивная терапия ММ (3 месяца); индивидуальный подбор КОК для обеспечения безопасного интервала полноценной репарации миометрия после МЭ (не менее 9-12 мес.).

Показано, что персонализированная преемственная поэтапная ПП обеспечивает своевременное выполнение МЭ, соблюдение интраоперационных методик, направленных на оптимизацию репарации миометрия, таргетный выбор антирецидивной терапии, обеспечение интервала времени для формирования полноценного рубца на матке путем индивидуального подбора в послеоперационном периоде КОК, значительно снижает частоту и сужает спектр осложнений беременности и родоразрешения.

Высокая клиническая эффективность разработанного лечебно-диагностического алгоритма подтвердил анализ его характеристик в отношении ключевых гестационных осложнений. В группе профилактики угрожающего СВ без признаков отслойки хориона по данным УЗИ чувствительность модели составила 92,86%, а специфичность — 95,18%. Исключительно высокая прогностическая ценность отрицательного результата (96,34%) свидетельствует о

надежности алгоритма в выявлении пациенток с благоприятным прогнозом гестации. Даже при наличии ультразвуковых признаков отслойки хориона/плаценты, операционные характеристики модели сохраняли высокую значимость (чувствительность 86,15%, специфичность 93,82%), что подтверждает универсальность предложенного подхода. Особую ценность представляют данные по профилактике АИП. Внедрение алгоритма позволило достичь чувствительности в 94,74% при прогностической ценности отрицательного результата 98,11%. Данный факт математически обосновывает возможность практически полного нивелирования рисков патологической плацентации у женщин после органосберегающего лечения ММ.

Столь высокие показатели эффективности достигнуты благодаря интеграции молекулярно-биологического профилирования (H-score, Ki-67, p53, Bcl-2) и математического моделирования (регрессионные, нейросетевые модели и дискриминантные функции). Это позволило перейти от эмпирического назначения антирецидивной терапии к таргетному управлению процессами репарации миометрия и подготовки эндометрия на прегравидарном этапе.

Частичное воспроизведение персонализированной преемственной поэтапной ПП обладает высокой эффективностью по профилактике роста ММ при беременности, угрожающего СВ без и с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в обоих триместрах беременности, угрожающих преждевременных родов, несостоятельности рубца на матке, обеспечивает шанс родоразрешения через естественные родовые пути, однако уступает оригинальному комплексному методу персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки, но многократно превосходит рутинные подходы. Исключение одного из этапов комплекса повышает вероятность одного или, как правило, нескольких осложнений, что схематично можно отразить в виде «Навигатора гестационных рисков при частичном воспроизведении комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки» (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 — Навигатор гестационных рисков при частичном воспроизведении комплексноого метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органо-сберегающего лечения миомы матки

	Рост ММ при беремен ности	I тр_УгрСВ		II тр_УгрСВ		У гр _ П Р	Несосто-ятельность рубца на матке	Метод родо-разре-шения
		без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ	с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ			
Резидуальные ММ узлы, d менее15 мм (Да)	X		X	X	X	X	X	
Фарм_АРТер (Нет)	X		X	X	X	X	X	
Д_ИГХ (Нет)	X		X	X	X	X	X	
Д_МБ (Нет)		X	X		X	X	X	X
МЭ_СФШМ (Нет)		X	X		X	X	X	X
Фарм_КОК _Интервал (Нет)		X	X		X	X	X	X
МЭ_Барьер (Нет)		X	X	X	X	X	X	X

Примечание: х – риск повышен; Д_МБ — диагностика микробиома; Д_ИГХ — иммуногистохимическое исследование; Фарм_АРТер — фармакологическая антирецидивная терапия; МЭ_СФШМ — метод эвакуации (самофиксирующийся шовный материал); Фарм_КОК_Интервал — соблюдение реабилитационного интервала на фоне приема КОК.

Исключение любого из этапов персонализированного алгоритма (диагностика микробиома, ИГХ-скрининг, соблюдение интервала и др.) выступает в роли критического "красного флажка", детерминирующего конкретное гестационное осложнение.

Применение разработанных нами нейросетевых алгоритмов позволяет с точностью более 80% прогнозировать у пациенток с частичным воспроизведением комплексного метода персонализированной поэтапной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре беременности, с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в обоих триместрах беременности и несостоятельность рубца на матке после консервативной МЭ.

В связи с сохраняющейся тенденцией увеличения частоты выявления ММ у фертильных женщин репродуктивного возраста, требующих органосберегающего лечения ММ, аргументирована необходимость: внедрения в амбулаторно-поликлиническую практику мер профилактики и своевременной диагностики ММ; унифицирования документации по контролю терапии ММ у женщин, планирующих беременность; контроля за проведением антирецидивной терапии согласно общепринятым протоколам; аудита прегравидарного лечебно-диагностического менеджмента.

В преконцепционном периоде необходима диагностика и стратификация рисков ММ и перенесенной МЭ, формирование «дорожной карты» пациентки на основе мультифакторного анализа:

- скрининг и верификация: расширенное УЗИ с оценкой гемодинамики миоматозных узлов и эндометрия;
- прогностическое моделирование: использование разработанных в исследовании математических алгоритмов для оценки рисков гестационных осложнений на основе морфометрических данных миоматозных узлов;

– психологическое консультирование: коррекция ожиданий для профилактики синдрома «репродуктивной неудачи», обсуждение рисков различных методов родоразрешения.

Персонализированный прегравидарный менеджмент трансформирует тактику ведения пациенток с ММ из категории «высокого акушерского риска» в управляемый клинический процесс. Это позволяет не только гарантировать хирургическую безопасность, но и достичь максимально возможных показателей самопроизвольного родоразрешения и психоэмоционального благополучия матери.

Разработанная и внедренная стратегия персонализированного менеджмента женщин, планирующих деторождение после органосберегающего лечения миомы матки (ММ), представляет собой синергическое единство трех ключевых компонентов. Во-первых, использование самофиксирующегося шовного материала и противоспаечных барьеров во время операции обеспечивает формирование функционально полноценного миометрия, что позволило полностью исключить случаи несостоятельности рубца во время беременности (в сравнении с 11,2% при традиционной тактике; $p<0,01$). Во-вторых, переход от эмпирических схем к таргетной терапии, базирующейся на индивидуальном ИГХ-профиле (Ki-67, p53, Bcl-2, PR) и микробиологическом скрининге ложа узла, в сочетании с трехмесячным этапом реабилитации эндометрия (КОК) и соблюдением оптимального интервала до зачатия (12–22 месяца), позволил максимально индивидуализировать восстановительный период. В-третьих, интеграция указанных этапов в единый алгоритм (схематично представленный на Рисунке 6.7) обеспечивает кумулятивный эффект подготовки к безопасному материнству, трансформируя разрозненные лечебные мероприятия в целостную стратегию репродуктивного менеджмента.



Рисунок 6.7 — Схема единства компонентов персонализированного прегравидарного менеджмента после миомэктомии

Разработанная и представленная концептуальная модель персонализированного прегравидарного менеджмента являет собой замкнутый цикл, объединяющий три критических вектора реабилитации пациенток после МЭ.

Резюме. Несмотря на наличие дифференцированных протоколов гормональной терапии после лапароскопической МЭ и внедрение инновационных репродуктивных технологий, в современной гинекологии сохраняется критический разрыв в преемственности лечебных этапов. Отсутствие регламентированной неразрывности между хирургическим вмешательством, медикаментозным сопровождением и прегравидарной подготовкой (ПП) остается нерешенной междисциплинарной проблемой. Специфика ММ в репродуктивном периоде обусловлена сложным взаимодействием генетических, морфологических, иммуногистохимических и микробиологических детерминант. Данные факторы диктуют необходимость перехода к персонализированному менеджменту, включающему таргетную фармакотерапию и индивидуальную профилактику рецидивов. Однако в рутинной клинической практике такие комплексные диагностические алгоритмы практически не реализуются, а сведения о них носят спорадический и несистематизированный характер.

В условиях современного тренда на «отсроченное материнство» необходимость репродуктивного планирования после органосохраняющих операций становится стратегически значимой. Тем не менее, существующий лечебно-диагностический менеджмент ММ до сих пор не интегрирован в единую цепь прегравидарной подготовки. Хирургическое лечение зачастую рассматривается как изолированный этап, в то время как эффективность последующих реабилитационных мер по восстановлению фертильности остается недостаточно изученной.

Отсутствие единой системы акушерской помощи, базирующейся на оригинальном алгоритме «хирургия — фармакотерапия — прегравидарная подготовка», определяет актуальность настоящего исследования. Поиск мер по обеспечению успешной реализации фертильности после органосберегающего

лечения ММ требует создания научно обоснованного фундамента, объединяющего разрозненные данные в целостную стратегию репродуктивного менеджмента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что персонализированная ПП воздействует на патологический процесс кумулятивно: хирургическая точность обеспечивает анатомическую прочность, таргетная фармакотерапия – биологическую готовность, а психологическое сопровождение – успешную детородную доминанту. Совокупный эффект этих факторов позволяет рассматривать оригинальный метод как стандарт "безопасного материнства" у пациенток с органосохраняющим лечением ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное исследование базировалось на комплексном анализе репродуктивных исходов у женщин с ММ и перенесенной лапароскопической МЭ, что потребовало интеграции клинических, инструментальных, морфологических и фармакоэкономических методов исследования для управляемого контроля интервала репродуктивного риска после МЭ.

К традиционному менеджменту добавлен инновационный диагностический блок. Применение расширенного спектра ИГХ-маркеров (Bcl-2, p53, Ki-67) в сочетании с микробиологическим анализом ложа удаленного узла позволило объективизировать биологический потенциал опухоли и состояние репаративного поля миометрия, что послужило фундаментом для персонализации последующей терапии.

Стандартизирован хирургический этап. Использование прецизионной техники лапароскопической МЭ с обязательным наложением двухрядных швов самофиксирующимися нитями и применением противоспаечных барьеров обеспечило воспроизводимость условий для формирования состоятельного рубца, что является критическим фактором безопасности предстоящей гестации.

Предложена методология персонализированного менеджмента. Разработанный трехэтапный алгоритм (преконцепционный, хирургический, фармакологический) позволил объединить разрозненные лечебные мероприятия в единую систему управления репродуктивным успехом с регламентированным «безопасным интервалом» репарации (9–12 месяцев).

Математически и экономически обоснована целесообразность и эффективность предложенного алгоритма. Применение методов многофакторного анализа (нейросетевое моделирование) и фармакоэкономической оценки рисков обеспечило высокую прогностическую точность предлагаемой модели, позволяя рассматривать прегравидарную подготовку как эффективную инвестицию в снижение акушерского травматизма и экстремальных финансовых потерь здравоохранения.

Настоящее исследование обосновало необходимость долгосрочного, преемственного многоэтапного наблюдения и лечения женщин с ММ. В перспективе реализации фертильности органосберегающее лечение ММ показано как один из этапов ПП. Персонализированная трехуровневая ПП подразумевает своевременное выполнение МЭ, соблюдение интраоперационных методик, направленных на оптимизацию репарации миометрия, таргетный выбор антирецедивной терапии, обеспечение интервала времени для формирования полноценного рубца на матке путем индивидуального подбора в послеоперационном периоде КОК, значительно снижая частоту и сужая спектр осложнений беременности и родоразрешения. К сожалению, неравенство ресурсов гинекологических стационаров различных уровней требует организации логистики женщин для МЭ в центрах, где имеется возможность наложения эндоскопических швов, применения самофиксирующихся нитей, использования противоспаечных барьеров и т.д. Остается крайне актуальным вопрос внедрения в практику методов верификации пролиферативной активности ММ, ее гормональной рецептивности и пр., без которых патогенетический подбор антирецидивной фармакотерапии невозможен. Преемственное применение КОК после антирецидивной терапии показано гарантом реабилитации миометрия в области рубца после МЭ. Предложенная нами многоэтапная прегравидарная подготовки женщин видится перспективной для улучшения показателей здоровья женщин репродуктивного возраста, исходов беременности и родов после органосберегающего лечения ММ.

На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы:**

1. Лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста на региональном уровне характеризуется выраженным приоритетом радикальной хирургической тактики над органосберегающей (в соотношении до 33,39:1); назначаемая послеоперационная антирецидивная фармакотерапия преимущественно носит эмпирический характер на фоне стойкого тренда низкой приверженности пациенток репродуктивного возраста к прегравидарной подготовке.

2. Клинико-социальными маркерами высокой приверженности к прегравидарной подготовке после миомэктомии служат: возраст до 29 лет (p = 0,02), проживание в городе (ОШ = 3,92; 95% ДИ = 2,27–6,33), отсутствие табакокурения (p < 0,001), социальный статус «разведена» (ОШ = 3,98; 95% ДИ = 2,11–7,52), предпочтение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для контрацепции (ОШ = 2,97; 95% ДИ = 1,49–5,91) и наличие нарушений менструального цикла (ОШ = 3,80; 95% ДИ = 2,21–6,55). Низкая пиверженность пациенток ассоциирована с бесплодием в анамнезе (ОШ = 3,5; 95% ДИ = 1,64–7,46), длительностью заболевания до 3,5 лет (p = 0,002) и сопряженным нарушением функции смежных органов (ОШ = 2,25; 95% ДИ = 1,16–4,38).

3. Тактический выбор прегравидарного ведения детерминирован характеристиками узлов: субсерозно-интрамуральной локализацией (Тип 5 по FIGO; >85%) и максимальным соотношением длины разреза миометрия к диаметру опухоли при интрамуральном Типе 4 (150% [141,67; 156,25], p < 0,01); митотически активным гистотипом опухоли (в 18,7%) при гиперэкспрессии маркеров p53, Bcl-2, Ki-67 и/или рецепторов прогестерона (ОШ = 3,92; 95% ДИ = 1,80–8,55), высокой частотой интрамуральной микробиоты (84%) с доминированием Peptococcus sp. (39,33%) и Peptostreptococcus sp. (32,67%), что определяет необходимость симультанной энуклеации до 3 узлов (Me = 1 [1; 2]; p = 0,02) и обоснованное невмешательство при резидуальных очагах до 15 [14; 18] мм (p = 0,008).

4. Разработанная система персонализированной прегравидарной подготовки оптимизирует темпы восстановления фертильности и минимизирует угрозы в интервале репродуктивного риска после миомэктомии (зачатие на функционально незрелом рубце, нефизиологическая трансформация органов-мишеней) за счет последовательного применения КОК, обеспечивающих: контролируемое пролонгирование давности рубца к моменту зачатия до безопасных значений – 16,0 [15,0; 17,0] мес. после применения антигестагенов и аГнРГ против 10,5 [10,0; 14,5] и 12,0 [12,0; 12,0] мес. в группе сравнения (p < 0,001 и p = 0,014) соответственно); высокую скорость восстановления фертильности до 3,0 [2,0; 5,0] фертильных циклов после антигестагенов и до 4,0 [3,0; 5,0] циклов

после аГнРГ против 8,0 [7,0; 8,0] и 6,0 [6,0; 6,0] циклов в группе сравнения ($p < 0,001$ и $p = 0,07$); восстановление М-эхо до целевых значений – прирост толщины после приема аГнРГ с 4,05 ± 0,85 мм до 5,47 ± 0,91 мм ($p < 0,001$), либо снижение после антигестагенов с 13,81 ± 1,56 мм до 5,56 ± 0,92 мм ($p < 0,001$) и после СМПР с 13,72 ± 1,21 мм до 5,50 ± 0,98 мм ($p = 0,002$); полную регрессию признаков доброкачественной дисплазии молочных желез после использования аГнРГ (100%) и минимизацию риска ее дебюта на фоне антигестагенов (5,75%) и СМПР (11,36%).

5. Разработанная и внедренная единая система комплексной персонализированной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения миомы матки в гестационном периоде минимизирует прирост резидуальных узлов ($p \leq 0,007$), потенцирует васкуляризацию плацентарного ложа (рост индекса васкуляризации хориона до 13,36 ± 2,44; $p < 0,001$), снижает частоту угроз выкидыша, преждевременных родов (ОШ = 5,75), преэклампсии (ОШ = 2,54) и задержки роста плода (ОШ = 2,57) при полном предотвращении аномальной инвазии плаценты, отслойки хориона и дегенерации миоматозных узлов ($p \leq 0,008$).

6. Применение персонализированной подготовки обладает высокой превентивной интранатальных и пуэрперальных осложнений, оптимизирует структуру родоразрешения: в 3,7 раза повышает частоту предоставления попытки вагинальных родов, в 9,8 раза — вероятность их успешного завершения через естественные родовые пути при снижении частоты аномалий родовой деятельности в 15,7–22,6 раза, а гипоксии плода — в 48,7 раза. Метод полностью предотвращает угрожающий разрыв матки ($p = 0,02$) и массивную интранатальную кровопотерю ($p = 0,00007$), в пуэрперии снижает риски гематометры (ОШ = 3,70) и поздних кровотечений после вагинальных родов (ОШ = 16,25) и операции кесарева сечения (ОШ = 2,51) со значимым ограничением объема теряемой крови ($p < 0,01$), исключает необходимость экстренных высокотехнологичных вмешательств (ЭМА, баллонная окклюзия).

7. Универсальная система интеллектуального прогнозирования гестационных осложнений после органосберегающего лечения миомы матки, базирующаяся на гибридном математическом аппарате (дискриминантный анализ,

логистическая регрессия, деревья Exhaustive CHAID, нейросети MLP и RBF) с общей точностью моделей 80,0–100% (чувствительность и специфичность 86,15–100%), прегестационно с надежностью до 99,32% прогнозирует риски угрозы выкидыша во втором триместре, со 100% точностью – развитие аномальной инвазии плаценты, и на основе нейросетевого анализа чувствительности (коэффициент – 11,06) количественно подтверждает максимальный изолированный вклад преконцепционного ИГХ-профилирования опухоли и таргетной фармакотерапии в предотвращение самопроизвольного выкидыша с отслойкой хориона в первом триместре гестации.

8. Комплексная персонализированная система прегравидарной подготовки и родоразрешения после органосберегающего лечения миомы матки является клинически и экономически воспроизводимой технологией, эффективность которой находится в прямой причинно-следственной зависимости от полноты реализации её протокола, при этом абсолютное соблюдение предложенного алгоритма гарантирует достижение максимального превентивного потенциала с ограничением частоты кесарева сечения до 54,00% и полным исключением эхографических признаков несостоятельности рубца на матке (0,00%), в то время как частичное выполнение этапов комплекса характеризуется промежуточным клиническим успехом со снижением частоты абдоминального родоразрешения на 15,36% и рисков отслойки хориона/плаценты в 2,1–2,7 раза в сравнении с условиями полного отсутствия персонализированного преконцепционного ведения (92,00% и 47,67% соответственно). На основе нейросетевого анализа чувствительности моделей верифицирован разновесовой вклад отдельных компонентов системы в обеспечение благополучных гестационных исходов: преконцепционный иммуногистохимический и фармакологический контроль обладает максимальной весовой значимостью в предотвращении угрожающего выкидыша с отслойкой хориона в первом триместре (коэффициент чувствительности – 11,06), особенности хирургического шва матки и санации микробиоты – в минимизации рисков преждевременных родов (коэффициент – 6,46), а применение противоспаечных барьеров – в

обеспечении состоятельности рубца на матке и выбора метода родоразрешения (коэффициенты – 1,93 и 1,45 соответственно).

9. Интегральный вклад разработанной комплексной системы в оптимизацию гестационных и интранатальных исходов заключается в обеспечении гарантированной предотвратимости критических акушерских состояний (аномалий инвазии плаценты, массивной кровопотери) и тяжелых послеродовых осложнений при одновременном снижении коэффициента эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio) более чем в 3,4 раза ($p = 0,00007$), что выражается в нивелировании кумулятивных расходов на этапе ведения беременности путем замещения повторных стационарных госпитализаций по поводу угрожающего самопроизвольного выкидыша с отслойкой хориона/плаценты и экстренных хирургических вмешательств на фоне вторичных изменений узлов плановым амбулаторным мониторингом, минимизации интранатального экономического риска за счет исключения потребности в экстренной эмболизации маточных артерий, баллонной окклюзии подвздошных сосудов, аппаратной реинфузии крови Cell-saver и гемотрансфузиях в пользу планового абдоминального или самопроизвольного родоразрешения, устранении финансовых потерь в послеродовом периоде путем предотвращения субинволюции матки, гематометры и необходимости её повторного инструментального опорожнения, а также в ликвидации невосполнимого медико-социального и демографического ущерба от экстирпации матки, инвалидизации пациенток и безвозвратной потери их репродуктивного потенциала.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В условиях устойчивой тенденции к росту заболеваемости ММ среди женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, аргументирована необходимость следующих мер.

1. Модернизировать диспансерное наблюдение пациенток репродуктивного возраста с ММ:

– Внести изменения в региональные стандарты профилактических осмотров, инициировать активный ультразвуковой скрининг ММ у женщин с нереализованной репродуктивной функцией, начиная с 20–21 года (раннее выявление узлов малых размеров позволит реализовать тактику активного прегравидарного менеджмента вместо вынужденной радикальной хирургии в последующем).

– Внести предложения по унификации документации, разработке и внедрению единых стандартов медицинской документации для контроля терапии ММ у пациенток, планирующих беременность. Для контроля прегравидарного менеджмента после лапароскопической МЭ использовать разработанный нами бланк  ,  .

– Считать МЭ отсчетом интервала репродуктивного риска, требующего последующего мониторинга и управляемого контроля прегравидарного периода и гестационных исходов.

– Стандартизировать контроль за проведением антирецидивной терапии ММ в строгом соответствии с утвержденными клиническими протоколами.

– Регулярное проводить внешний и внутренний клинический аудит качества лечебно-диагностического менеджмента на этапе прегравидарной подготовки.

– Сформировать регистр прегравидарного мониторинга;

– Создать региональный регистр женщин, перенесших органосохраняющее лечение ММ. Включить этап персонализированной прегравидарной подготовки как обязательный компонент реабилитации после миомэктомии.

– Устранять информационный дефицит и «пассивное» поведение пациентки, разработать и тиражировать в женских консультациях информационные материалы (цифровые чек-листы, памятки), направленные на нивелирование уклонения от персонализированного лечения ММ и прегравидарной подготовки), ликвидацию пренатального страха перед возможными спонтанными родами после миомэктомии, разъяснение рисков отсутствия ПП, что позволит повысить удовлетворенность пациенток репродуктивным исходом.

– С учетом рассчитанной экономической эффективности (экономия 12,13 млн руб. на 100 пациенток) внести предложения фондам ОМС включение в тарифы расходов на разработанную систему комплексной персонализированной прегравидарной подготовки после органосберегающего лечения ММ. Включение этапа персонализированной прегравидарной подготовки после миомэктомии позволит перевести неконтролируемые экстренные затраты в категорию прогностически управляемой модели, снизить коэффициент эффективности затрат (CER) в 3,47 раза, избежать экстремальных расходов (до 686 000 руб. за случай) на этапе родоразрешения при возникновении критических акушерских состояний.

2. На диагностическом этапе пациенткам репродуктивного возраста после миомэктомии рекомендовать расширенное патоморфологическое исследование, включающее не только гистологическую, но и иммуногистохимическую (ИГХ) верификацию (маркеры Ki-67, p53, Bcl-2, PR) и оценку микробиоты ложа узла. Это необходимо для перехода от эмпирического лечения к патогенетически обоснованному выбору антирецидивной терапии.

2. На хирургическом этапе для обеспечения функциональной состоятельности рубца и профилактики его несостоятельности использовать атравматичную технику шва с применением самофиксирующегося материала и обязательным использованием противоспаечных барьеров.

3. Маммологический мониторинг: учитывая высокую частоту доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ — 72%) в данной когорте, необходимо проводить УЗ-контроль молочных желез до и в процессе лечения.

– При назначении антигестагена учитывать повышенный риск дебюта ДДМЖ (выше в ~ 4 раза).

– При выявлении диффузных изменений и мелких кист в первые 3 месяца приема КОК придерживаться выжидательной тактики, так как данные изменения носят транзиторный характер и самостоятельно регрессируют к завершению курса.

4. Реабилитация эндометрия: пациенткам, получавшим селективные модуляторы прогестероновых рецепторов или антигестагены, перед планированием зачатия обязателен 3-месячный курс КОК. Это необходимо для

нормализации УЗ-толщины эндометрия, которая на фоне приема указанных препаратов может значительно превышать нормативные показатели.

5. Сроки планирования беременности: оптимальным периодом для зачатия следует считать интервал от 12 до 22 месяцев (в среднем 16 месяцев) после операции. Врачу следует информировать пациентку, что наиболее высокая вероятность наступления беременности (около 50%) ожидается во 2-м и 3-м фертильных циклах после завершения этапа гормональной подготовки.

6. Для повышения эффективности антенатального наблюдения:

– оценивать риск угрожающего СВ без/ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I-II триместрах и АИП во II триместре на основании разработанного опросника в печатной или электронной форме (Приложение 1);

– прогнозировать угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности на основании разработанного алгоритма дискриминантной функции (Приложение 2);

– прогнозировать угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности на основании разработанного алгоритма дискриминантной функции (Приложение 3). Программное обеспечение доступно по QR-коду [https://get-qr.com/gh_1P8]  ;

– прогнозировать угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре на основании разработанного алгоритма дискриминантной функции (Приложение 4). Программное обеспечение доступно по QR-коду [https://get-qr.com/XpL6dK]  ;

– прогнозировать АИП во II триместре беременности на основании разработанного алгоритма дискриминантной функции (Приложение 5) Программное обеспечение доступно по QR-коду [https://get-qr.com/ifdE-5]  ;

– прогнозировать угрожающий СВ без / с признаков (-ами) отслойки хориона/плаценты / АИП во II триместре беременности с использованием единого интерактивного веб-калькулятора по QR-коду [https://get-qr.com/Ig21xC]  ;

– прогнозировать угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре беременности на основании разработанного нейросетевого алгоритма (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП после МЭ) (Приложение 6);

– прогнозировать угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ в I триместре беременности на основании разработанного нейросетевого алгоритма (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП после МЭ) (Приложение 7);

– прогнозировать угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности на основании разработанного нейросетевого алгоритма (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП после МЭ) (Приложение 8);

– прогнозировать при беременности несостоятельность рубца на матке после перенесенной ранее МЭ на основании разработанного нейросетевого алгоритма (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП после МЭ) (Приложение 9).

7. При выборе акушерской тактики пациенткам, получившим в полном объеме предложенный комплекс персонализированного менеджмента, при отсутствии признаков несостоятельности рубца по данным УЗИ, рассматривать возможность предоставления попытки родов через естественные родовые пути (ожидаемая частота успешных самопроизвольных родов — до 41,5%) в условиях перинатального центра третьего уровня.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным представляется раскрытие патогенетических механизмов формирования отсроченных рисков невынашивания беременности на основании детализации иерархии вклада антирецидивной терапии и ИГХ, гистологического,

микробиологического, генетического и др. профиля миомы матки в трансформацию рецепторного и метаболического профиля матери.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Агонисты-ГЛ – агонисты гонадолиберинов

АД – артериальное давление

АИП – аномальная инвазия плаценты

ВМС – внутриматочная спираль

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

Д_ИГХ – Диагностический этап: иммуногистохимическое исследование миоматозного узла;

Д_МБ – Диагностический этап: микробиологическое исследование миоматозного узла;

ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез

ЗРП – задержка развития плода

ИГХ – иммуно-гистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КС – кесарево сечение

ЛС - лапароскопия

МКБ-Х – международная классификация болезней десятого пересмотра

ММ – миома матки

ММ узлы – миоматозные узлы.

МППК – маточно-плодово-плацентарный комплекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭ – миомэктомия

МЭ_Барьер – Миомэктомия: применение противоспаечных барьерных средств;

МЭ_СФШМ – Миомэктомия: применение самофиксирующегося шовного материала;

ОПК – оксипрогестерона капронат

ОШ – отношение шансов

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПП – прегравидарная подготовка

ПЭ - преэклампсия

СВ – самопроизвольный выкидыш

СДО – систоло-диастолическое отношение

УЗИ – ультразвуковое исследование

Фарм_АРТер – Фармакотерапия: персонализированная антирецидивная терапия;

Фарм_КОК_Интервал – Фармакотерапия: соблюдение интервала приема комбинированных оральных контрацептивов;

ХрПН – хроническая плацентарная недостаточность

CI – доверительный интервал (confidence interval)

Hb – гемоглобин

m – стандартная ошибка среднего

M – среднее значение (mean)

Me – медиана

N – абсолютное число женщин

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность

Sp –специфичность

TOLAM – (Trial of Labor After Myomectomy) – попытка родов после миомэктомии

VI – индекс васкуляризации

χ^2–хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н. В. Использование комбинированных гормональных контрацептивов у женщин с миомой матки : мнения практикующих врачей / Н. В. Аганезова, С. С. Аганезов, М. М. Шило // Журнал акушерства и женских болезней. — 2023. — Т. 72, № 2. — С. 105–112.

2. Аганезова, Н. В. Миома матки : современные практические аспекты заболевания / Н. В. Аганезова, С. С. Аганезов, М. М. Шило // Проблемы репродукции. — 2022. — Т. 28, № 4. — С. 97–105.

3. Акишева, А. Б. Современные представления о ведении гестации у пациенток со сложными формами миомы матки / А. Б. Акишева, Е. Ю. Цепляева // Вестник новых медицинских технологий. — 2021. — № 2. — С. 44–49.

4. Акушерство : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1080 с.

5. Ахмедова, Н. М. Особенности гормональной рецепции стероидных гормонов при раннем дебюте лейомиомы матки / Н. М. Ахмедова, М. И. Марозикова // Медицинский журнал Узбекистана. — 2021. — № 3. — С. 58–62.

6. Бадмаева, С. Ж. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / С. Ж. Бадмаева, В. Б. Цхай, Э. С. Григорян, Г. Н. Полстяная // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2019. — Т. 20, № 1. — С. 4–9.

7. Баклыгина, Е. А. Органосохраняющая операция при шеечной миоме матки крупных размеров у пациентки репродуктивного возраста / Е. А. Баклыгина, В. В. Пчелинцев, Е. М. Приступа // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. — 2025. — Т. 13, № 2 (48). — С. 99–103.

8. Беженарь, В. Ф. Современные возможности таргетной модуляции рецепторов в консервативном лечении миомы матки / В. Ф. Беженарь, Э. В. Комличенко, М. И. Ярмолинская // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 11. — С. 14–22.

9. Безопасность и эффективность миомэктомии : результаты одноцентрового когортного исследования / Б. А. Слободянюк, Ю. Э. Доброхотова, В. И. Димитрова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2025. — Т. 8, № 1. — С. 20–26.

10. Беляева, А. И. Проблемы преемственности амбулаторного и хирургического этапов реабилитации при пролиферативных заболеваниях матки / А. И. Беляева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №4. — С. 112–117.

11. Бодыков, Г. Ж. Опыт проведения симультанных миомэктомий в ходе оперативного родоразрешения / Г. Ж. Бодыков, Г. Н. Балмагамбетова, С. К. Исагалиева // Медицина и экология. — 2019. — № 2. — С. 45–49.

12. Боярский К. Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона // Акушерство и гинекология. – 2018. — № 11. – С. 128–136.

13. Бургело, Е. В. Факторы локальной сократимости миометрия при сочетанной гестации и лейомиоме матки больших размеров / Е. В. Бургело, О. В. Телешова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. — 2019. — № 3. — С. 140–145.

14. Вишневская, Е. Е. Ошибки в онкогинекологической практике : справочное пособие / Е. Е. Вишневская, Я. В. Бохман. – Минск : Вышэйшая школа, 1994. – 288 с.

15. Влияние миомы матки и миомэктомии на перистальтическую активность миометрия и репродуктивные исходы / А. А. Попов, А. А. Федоров, Ю. И. Сопова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2020. — Т. 20, №3. — С. 71–77.

16. Возможности реабилитации пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии / Е. Л. Бабунашвили, Н. А. Щукина, С. Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2022. — Т. 22, № 3. — С. 93–99.

17. Гинекология : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1008 с.

18. Глебов, Т. А. Особенности робот-ассистированной миомэктомии / Т. А. Глебов, А. А. Федоров, И. Д. Клюшников, А. А. Попов // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2026. — Т. 27, № 1. — С. 64–68.

19. Гончарова, М. А. Оценка состоятельности послеоперационного рубца на матке методами лучевой визуализации в прегравидарном периоде / М. А. Гончарова, Ю. А. Петров // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 6. — С. 88–94.

20. Государственный реестр лекарственных средств. Изменения № 1, 2 к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Эсмия® (таблетки, 5 мг) от 31.08.2021 : решение Министерства здравоохранения Российской Федерации № 20-3-4131557/ИД/ИЗ [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Режим доступа: (дата обращения: 15.07.2026).

21. Гуляева, М. А. Рубец на матке после операции кесарева сечения : принципы заживления, критерии оценки / М. А. Гуляева, А. А. Жилкина, Д. С. Бокиева, О. Б. Панина // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. — 2024. — Т. 11, № 4. — С. 395–405.

22. Гутикова, Л. В. Миома матки больших размеров : тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения / Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — Т. 3, № 2. — С. 83–87.

23. Давыдов, А. И. Особенности менструальной дисфункции и репродуктивных потерь у пациенток с интрамуральной лейомиомой / А. И. Давыдов, М. Н. Шахламова, В. М. Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — № 2. — С. 31–37.

24. Демографический ежегодник России. 2024 : статистический сборник / Росстат. — Москва, 2024. — 232 с.

25. Демография 2030. Как обеспечить устойчивый рост населения Российской Федерации : специальный доклад Общественной палаты Российской Федерации / С. И. Рыбальченко [и др.] ; отв. ред. С. И. Рыбальченко. — Москва : ООО «Пачоли Консалтинг», 2023. — 86 с.

26. Динамика ультразвуковых параметров миомы матки у беременных пациенток после программ вспомогательных репродуктивных технологий / В. В. Лихачева, А. Г. Маркдорф, Л. Г. Баженова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. — 2020. — № 3. — С. 41–47.

27. Дьяченко, Д. Т. Контраверсии назначения адъювантной гормональной терапии после органосберегающих вмешательств на матке / Д. Т. Дьяченко, А. Г. Ящук, А. В. Масленников // Практическая медицина. — 2019. — № 5. — С. 77–81.

28. Женская консультация : руководство / В. Е. Радзинский, А. А. Олина, М. Р. Оразов [и др.] ; под ред. чл.-корр. РАН, проф. В. Е. Радзинского. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 576 с.

29. Здравоохранение в России. 2019 : статистический сборник / И. Н. Шаповал, С. Ю. Никитина, Л. И. Агеева [и др.] ; Росстат. — Москва, 2019. — 170 с.

30. Зиганшин, А. М. Прогнозирование возникновения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с помощью нейронной сети / А. М. Зиганшин, Г. Б. Дикке, А. Р. Янбарисова // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2025. — Т. 19, № 2. — С. 180–191.

31. Зязева, И. П. Современные аспекты консервативной миомэктомии [Электронный ресурс] / И. П. Зязева, С. Ю. Ощепкова // Международный студенческий научный вестник. — 2021. — № 1. — С. 24. — Режим доступа: (дата обращения: 07.07.2026).

32. Иммуногистохимические маркеры рецидивирования миомы матки / Н. М. Тоноян, И. Ф. Козаченко, А. В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 4. — С. 123–131.

33. Искусственный интеллект и современные хирургические энергии при лечении женщин репродуктивного возраста с аденомиозом и миомой матки (обзор литературы и собственные данные) / Л. В. Адамян, В. Ю. Серёгина, Л. Г. Пивазян, [и др.] // Проблемы репродукции. — 2026. — Т. 32, № 2. — С. 17–42.

34. Камарова, З. Ш. Современные подходы к лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста: влияние на фертильность / З. Ш. Камарова, З. С. Камалова, С. А. Тилявова // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. — 2025. — Т. 5, № 4. — С. 202–207.

35. Карева, Е. Н. Патогенетический базис применения различных классов прогестинов и антипрогестинов в терапии миомы матки / Е. Н. Карева, Т. Е. Самойлова // Фарматека. — 2020. — № 6. — С. 22–30.

36. Каторкина, Е. С. Оценка экспрессии нуклеарного фосфопротеина p53 в тканях лейомиомы под влиянием различных медикаментозных схем / Е. С. Каторкина, Е. П. Шатунова // Казанский медицинский журнал. — 2017. — №4. — С. 512–516.

37. Кислицина, О. А. Факторы, влияющие на обращаемость россиян за медицинской помощью : гендерный аспект / О. А. Кислицина, Т. В. Чубарова // Женщина в российском обществе. — 2023. — № 2. — С. 94–108.

38. Клинические рекомендации «Миома матки : диагностика, лечение и реабилитация». — Москва, 2020. — 32 с.

39. Коваль, М. В. Генетика миомы матки / М. В. Коваль, Е. В. Кудрявцева, Ю. К. Кондрашова, Ю. Ш. Тагоев // Сибирское медицинское обозрение. — 2023. — № 6. — С. 16–24.

40. Козаченко, А. В. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией / А. В. Козаченко, З. В. Ревазова, Л. В. Адамян, Т. А. Демура // Медицинский совет. — 2017. — № 13. — С. 8–14.

41. Колбин, А. С. Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой / А. С. Колбин, И. А. Вилюм,

Ю. Е. Балыкина, М. А. Проскурин // Качественная клиническая практика. — 2014. — № 1. — С. 40–56.

42. Леваков, С. А. Миома матки : требует ли нынешняя парадигма лечения модернизации? / С. А. Леваков, М. Г. Кавиладзе, Ш. Т. Гусейнова // Акушерство и гинекология. — 2024. — № 3. — С. 35–48.

43. Лицова, А. О. Особенности межцентральных взаимодействий в гипоталамо-гипофизарной системе под влиянием агонистов ГнРГ при гиперпластических процессах матки / А. О. Лицова, Л. П. Перетятко, А. И. Малышкина // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2015. — № 1. — С. 28–33.

44. Мелкозерова, О. А. Патофизиологический анализ баланса пролиферации и апоптоза при сочетанной патологии эндо- и миометрия / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова // Уральский медицинский журнал. — 2018. — № 5. — С. 19–24.

45. Мелкозерова, О. А. Тенденции отложенного материнства в современной структуре бесплодного брака / О. А. Мелкозерова, И. Д. Щедрина, А. А. Михельсон // Доктор.Ру. — 2019. — № 7. — С. 11–16.

46. Микробиота влагалища и миоматозных узлов при миоме матки / Е. С. Никитина, А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока [и др.] // Медицинский вестник Юга России. — 2022. — Т. 13, № 2. — С. 50–58.

47. Миома матки : клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Москва : Минздрав РФ, 2024. — 64 с. — Режим доступа: (дата обращения: 07.07.2026).

48. Миома матки : от этиологии к инновационным методам лечения / Г. А. Пучкина, В. Ю. Михайличенко, Д. С. Паршин [и др.] ; под ред. проф. В. Ю. Михайличенко. — Симферополь : ИП Бровко А. А., 2025. — 76 с.

49. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация : клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян [и др.] ; Минздрав России. — 2015. — URL: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnyepravovyedokumenty/klinical_protokols/

%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf.

50. Насрединова, В. В. Рубец на матке после миомэктомии, выполненной различными хирургическими способами. Клинико-морфологические аспекты / В. В. Насрединова, С. Г. Цахилова, Л. Б. Иванова // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18, № 24. — С. 44–47.

51. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Эсмия : информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 31 марта 2020 г. № 02И-578/20 [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения : официальный сайт. — Режим доступа: (дата обращения: 15.07.2026).

52. Подзолкова, Н. М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы? / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Р. Э. Кузнецов, О. Ю. Игнатченко // Consilium Medicum. — 2019. — Т. 21, № 6. — С. 47–52.

53. Попов, А. А. Эффективность программ ЭКО у пациенток с различными типами миоматозных узлов / А. А. Попов, А. А. Федоров, К. В. Краснопольская // Альманах клинической медицины. — 2019. — № 4. — С. 312–318.

54. Прегравидарная подготовка : клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [коллектив авторов]. — Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.

55. Преимущества, недостатки и оптимизация органосохраняющих методов лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, О. В. Максимова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2024. — Т. 18, № 5. — С. 635–647.

56. При каких условиях миома матки у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с приемом комбинированных оральных контрацептивов? / Н. И. Бабаева, Я. Г. Наделяева, И. Н. Данусевич [и др.] // Acta biomedica scientifica. — 2025. — Т. 10, № 5. — С. 52–59.

57. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия, ВАК-версия / В. Е. Радзинский. — Москва : StatusPraesens, 2017. — 456 с.

58. Радзинский, В. Е. Акушерство : учебник / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1040 с.

59. Рамазанов, М. Е. Ближайшие и отдаленные репродуктивные результаты различных методов консервативной миомэктомии / М. Е. Рамазанов, Г. Ж. Жатканбаева // Вестник Академии медицинских наук. — 2020. — № 1. — С. 54–59.

60. Распоряжение Правительства РФ от 15.03.2025 № 615-р «Об утверждении Стратегии действий по реализации семейной и демографической политики, поддержке многодетности в Российской Федерации до 2036 года» [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс : справочно-правовая система.

61. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования / Н. М. Тоноян, И. Ф. Козаченко, В. Е. Франкевич [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 3. — С. 32–38.

62. Робул, А. В. Pregnancy after conservative myomectomy of uterine fibroids of giant size (clinical case) / А. В. Робул, Е. В. Рудаева, С. И. Елгина, К. Б. Мозес, Я. Центер // Mother and Baby in Kuzbass. — 2024. — Т. 25, № 1. — С. 92–96..

63. Роль своевременной миомэктомии вне гравидарного периода для сохранения репродуктивного потенциала / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. Л. Бабунашвили [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. — № 4. — С. 34–39.

64. Самигуллина, А. Э. Оценка репродуктивных исходов межмышечных миомэктомий : системный анализ / А. Э. Самигуллина, Р. Д. Агайдаров // Вопросы гинекологии. — 2020. — № 2. — С. 102–106.

65. Сафарова, С. М. Особенности экспрессии Ki-67 и Bcl-2 в миоматозных тканях в зависимости от наличия вторичных дистрофических изменений / С. М. Сафарова // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 9. — С. 84–89.

66. Сидорова, И. С. Особенности гестационных осложнений у пациенток с простой и пролиферирующей формами миомы матки / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян // Доктор.Ру. — 2019. — № 11. — С. 24–30.

67. Синицына, Д. А. Рождаемость в двух столичных городах России / Д. А. Синицына // Народонаселение. — 2024. — Т. 27, № 2. — С. 125–137.

68. Сочетанное влияние эстрадиола и прогестерона на пролиферативную активность гладкомышечных клеток матки / Н. А. Татарова, В. А. Линде, М. В. Резник [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — № 5. — С. 31–37.

69. Тапильская, Н. И. Антипрогестины в лечении миомы матки малых размеров и противорецидивной терапии : фокус на онкопротекцию молочной железы / Н. И. Тапильская, А. С. Духанин, Р. И. Глушаков // Гинекология. — 2018. — № 3. — С. 44–50.

70. Тимохина, Е. В. Ведение беременности высокого риска при сочетании с некротическими изменениями миоматозных узлов / Е. В. Тимохина, Е. В. Губанова, Т. М. Силаева // Вопросы перинатологии. — 2019. — № 4. — С. 59–64.

71. Тимченко, М. А. Влияние эмболизации маточных артерий на овариальный резерв и последующую фертильность / М. А. Тимченко, Т. А. Кузнецова, Т. И. Морозова // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 10. — С. 18–24.

72. Тихомиров, А. Л. Клинико-морфологическая тенденция лечения миомы матки улипристала ацетатом / А. Л. Тихомиров, О. В. Зайратьянц // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. — 2015. — Т. 2, № 4. — С. 52–54.

73. Ткаченко Л. В. Профилактика спаечной болезни как этап ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Т. А. Веровская, Р. Р. Хохлова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. — С. 118–124.

74. Ультразвуковые маркеры репаративных процессов в миометрии после миомэктомии / А. А. Федоров, М. А. Чечнева, А. А. Попов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2021. — Т. 21, № 3. — С. 62–66.

75. Федоров, А. А. Неинвазивный мониторинг регенерации миометрия после лапароскопической миомэктомии швами нового типа / А. А. Федоров, М. А. Чечнева, А. А. Попов // Эндоскопическая хирургия. — 2021. — № 3. — С. 41–46.

76. Фертильность женщин с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, Д. С. Антошечкина [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2025. — Т. 21, № 4. — С. 99–105.

77. Функциональные исходы миомэктомии / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Ю. А. Колода [и др.] // Проблемы репродукции. — 2020. — Т. 26, № 3. — С. 31–38.

78. Хатьков, И. Е. Миомэктомия во время беременности: показания, техника и хирургические риски / И. Е. Хатьков, В. В. Цвиркун, Ю. Н. Пономарева // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2020. — № 8. — С. 34–41.

79. Чепик, О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О. Ф. Чепик // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.

80. Шаповалова, А. И. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал / А. И. Шаповалова, Э. Н. Попов, Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2021. — Т. 70, № 5. — С. 95–104.

81. Ящук, А. Г. Оптимизация этапов послеоперационной реабилитации при органосберегающем лечении лейомиомы / А. Г. Ящук, Д. Т. Дьяченко, А. В. Титова // Медицинский вестник Башкортостана. — 2019. — № 6. — С. 104–109.

82. A Call-to-Action for Clinicians to Implement Evidence-Based Best Practices When Caring for Women with Uterine Fibroids / N. Leyland, M. Leonardi, A. Murji [et al.] // Reproductive Sciences. — 2022. — Vol. 29, No. 4. — P. 1188–1196.

83. A systematic review of the psychosocial impact of fibroids before and after treatment / V. A. A. Go, M. C. Thomas, B. Singh [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 2020. — Vol. 223, No. 5. — P. 674–708.

84. Adebamowo, C. A. Population-based study of the reproductive risk factors for transvaginal ultrasound diagnosed uterine fibroids in Nigerian women / C. A. Adebamowo, S. N. Adebamowo, H3Africa Consortium // Sci Rep. — 2023. — Vol. 13. — P. 18926.

85. Advancements and Emerging Therapies in the Medical Management of Uterine Fibroids: A Comprehensive Scoping Review / J. Krzyżanowski, T. Paszkowski, P. Szkodziak [et al.] // Med Sci Monit. — 2024. — Vol. 30. — P. e943614.

86. Afrin, S. Obesity Contributes to Transformation of Myometrial Stem-Cell Niche to Leiomyoma via Inducing Oxidative Stress, DNA Damage, Proliferation, and Extracellular Matrix Deposition / S. Afrin, G. W. Kirschen, M. A. Borahay // Genes (Basel). — 2023. — Vol. 14, No. 8. — P. 1625.

87. Agarwal, N. Comparison of intraoperative and postoperative outcomes of laparoscopic and open myomectomy in women with uterine fibroids: a retrospective study at a tertiary care hospital in Central India / N. Agarwal, A. Agarwal, R. Dohare // Cureus. — 2025. — Vol. 17, № 8.

88. Age of first diagnosis and incidence rate of uterine fibroids in Ghana. A retrospective cohort study / E. K. M. Edzie, K. Dzefi-Tettey, E. K. Brakohiapa [et al.] // PLoS One. — 2023. — Vol. 18, No. 3. — P. e0283201.

89. Akazawa, M. Pregnancy Achieved One Month After Laparoscopic Myomectomy With a Favorable Delivery Outcome: A Case Report / M. Akazawa, K. Hashimoto // Cureus. — 2025. — Vol. 17, No. 9. — P. e93295.

90. Ament, A. J. Policymaking based on CERs: changes in costs are not the same as changes in benefits / A. J. Ament, S. M. Evers // Cost Effectiveness and Resource Allocation. — 2005. — Vol. 3.

91. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of symptomatic uterine leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228 // Obstet Gynecol. — 2021. — Vol. 137, No. 6. — P. e100–e115.

92. Anchan, R. M. Long-term health-related quality of life and symptom severity following hysterectomy, myomectomy, or uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids / R. M. Anchan, J. B. Spies, S. Zhang [и др.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2023. — Vol. 229, № 3. — P. 275.e1–275.e17.

93. Aninye, I. O. Structural barriers and socio-demographic determinants of uterine fibroid development and access to care / I. O. Aninye, M. H. Laitner // Women's Health Report. — 2021. — Vol. 2, No. 1. — P. 211–218.

94. Application and Use of Andersen's Behavioral Model as Theoretical Framework: A Systematic Literature Review from 2012–2021 / A. Alkhawaldeh, M. AlBashtawy, A. Rayan [et al.] // Iran J Public Health. — 2023. — Vol. 52, No. 7. — P. 1346–1354.

95. Arakaza, A. Placenta Accreta Spectrum Diagnosis Challenges and Controversies in Current Obstetrics: A Review / A. Arakaza, L. Zou, J. Zhu // Int J Womens Health. — 2023. — Vol. 15. — P. 635–654.

96. Arnreiter, C. A Systematic Review of the Treatment of Uterine Myomas Using Transcervical Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation with the Sonata System / C. Arnreiter, P. Oppelt // J Minim Invasive Gynecol. — 2021. — Vol. 28, No. 8. — P. 1462–1469.

97. Assessing burden, risk factors, and perceived impact of uterine fibroids on women's lives in rural Haiti: implications for advancing a health equity agenda, a mixed methods study / C. Millien, A. Manzi, A. M. Katz [et al.] // International Journal for Equity in Health. — 2021. — Vol. 20, No. 1. — P. 12.

98. Baker, J. M. Uterine microbiota: updates on the microbiome of the upper reproductive tract in benign conditions / J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz // Human Reproduction Update. — 2018. — Vol. 24, No. 4. — P. 412–420.

99. Barbed Sutures Compared With Conventional Sutures During Laparoscopic Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis / N. Kathopoulous, A. Prodromidou, A. Douligeris [et al.] // Obstet Gynecol. — 2024. — Vol. 144, No. 4. — P. e81–e100.

100. Barra, F. Preoperative Hormonal Treatment Before Laparoscopic Approach for Uterine Fibroids: Do We Need It? / F. Barra, G. Evangelisti, S. Ferrero // J Invest Surg. — 2021. — Vol. 34, No. 4. — P. 451–453.

101. Barra, F. Use of anti-adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: a review of clinical evidence / F. Barra, M. Seca, S. Ferrero // Gynecological Surgery. — 2020. — Vol. 17. — P. 12–19.

102. Beck, C. T. Postpartum post-traumatic stress disorder: a metaphor for a broken retrieval of maternal experience / C. T. Beck // J Childbirth Ed. — 2004. — Vol. 19, No. 2. — P. 14–21.

103. Biomechanical Forces Determine Fibroid Stem Cell Transformation and the Receptivity Status of the Endometrium: A Critical Appraisal / O. Celik, N. Celik, N. D. Gungor [et al.] // Int J Mol Sci. — 2022. — Vol. 23, No. 22. — P. 14201.

104. Biomechanical mechanism and clinical management progress of surgical wound tension / F. Gong, B. Wan, P. Qi [et al.] // Front Surg. — 2025. — Vol. 12. — P. 1674382.

105. Bischiniotis, S. Surgical Treatment of Adenomyosis / S. Bischiniotis, T. Mikos, G. F. Grimbizis // Curr Obstet Gynecol Rep. — 2024. — Vol. 13. — P. 80–87.

106. Bohiltea, R. Uterine artery embolization and its impact on ovarian reserve parameters in reproductive-age patients / R. Bohiltea, N. Bacalbasa, V. Varlas // Medicina (Kaunas). — 2021. — Vol. 57, No. 4. — P. 345.

107. Borghese, G. de novo adhesion formation following descriptive laparoscopic interventions for myomas / G. Borghese, A. Raffone, D. Raimondo // Gynecological Endoscopy. — 2021. — Vol. 29, No. 2. — P. 98–105.

108. Bos, B. J. Pregnancy outcomes after laparotomic or laparoscopic myomectomy: a multicenter retrospective cohort study / B. J. Bos, L. E. R. Knorren, C. van de Graaf [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2026. — Vol. 318.

109. Bujold, E. Uterine closure after cesarean delivery: surgical technique, biological rationale, and clinical implications / E. Bujold, R. Romero // Am J Obstet Gynecol. — 2026. — Vol. 233, No. 6S. — P. S82–S102.

110. Burden analysis of uterine fibroids and endometriosis in reproductive-age women globally, in China, India, and the United States, 1990–2021 / Y. Chen, Q. Li, M. Liu [et al.] // Front Nutr. — 2026. — Vol. 12. — P. 1683847.

111. Carosi, A. Obstetric management of pregnancies with uterine leiomyomas: a tertiary center 5-year experience / A. Carosi, G. Ruspa, M. Tosi // Italian Journal of Gynecology. — 2021. — Vol. 33, No. 1. — P. 44–50.

112. Comparing the efficacy and safety of three surgical approaches for total hysterectomy (TSATH): protocol for a multicentre, single-blind, parallel-group, randomised controlled trial / W. Zhang, L. Deng, F. Yang [et al.] // BMJ Open. — 2024. — Vol. 14, No. 1. — P. e074478.

113. Comparison of safety and efficacy between laparoscopic myomectomy and traditional laparotomy for patients with uterine fibroids and their effect on pregnancy rate after surgery / X. Kan, X. Shen, L. Feng [et al.] // Exp Ther Med. — 2021. — Vol. 22, No. 3. — P. 913.

114. Comparison of uterine scarring between robot-assisted laparoscopic myomectomy and conventional laparoscopic myomectomy / B. C. Sheu, K. J. Huang, S. C. Huang [et al.] // J Obstet Gynaecol. — 2020. — Vol. 40, No. 7. — P. 974–980.

115. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment / Q. Yang, M. Ciebiera, M. V. Bariani [et al.] // Endocr Rev. — 2022. — Vol. 43, No. 4. — P. 678–719.

116. Conservative surgical treatment for adenomyosis: New options for looking beyond uterus removal / T. Capezzuoli, F. Toscano, M. Ceccaroni [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. — 2024. — Vol. 95. — P. 102507.

117. Conservative surgical treatment of uterine fibroids in women of childbearing age / H. Yu, S. Zhang, W. Zhang [et al.] // European Journal of Gynaecological Oncology. — 2023. — Vol. 44, No. 4. — P. 1–5.

118. Current trends and future strategies in the diagnosis and management of uterine fibroids / A. Ahmad, M. Kumar, N. R. Bhoi [et al.] // J Basic Clin Physiol Pharmacol. — 2023. — Vol. 34, No. 3. — P. 291–310.

119. Currently Available Treatment Modalities for Uterine Fibroids / J. Micić, M. Macura, M. Andjić [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2024. — Vol. 60, No. 6. — P. 868.

120. Dai, Y. Global multi-cohort trend analysis of mesenchymal uterine neoplasms based on GBD 1990–2021 dataset / Y. Dai, Z. Zhang, X. Li // Lancet Global Health. — 2024. — Vol. 12, No. 3. — P. e211–e219.

121. Dai, Y. Study on the method of enucleation of anterior uterine fibroids by transverse incision of the lower uterine segment during cesarean section / Y. Dai, L. Xia, J. Lin [и др.] // BMC Pregnancy and Childbirth. — 2021. — Vol. 21, № 1.

122. Datir, S. G. Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature / S. G. Datir, A. Bhake // Cureus. — 2022. — Vol. 14, No. 11. — P. e31080.

123. De Wilde, R. L. Global recommendations on adhesion prophylaxis in gynaecological laparoscopic surgery / R. L. De Wilde, A. Adlan, P. Aquino [и др.] // Facts Views Vis Obgyn. — 2024. — Vol. 16, № 3. — P. 291–293.

124. Delayed motherhood and its determinants among women of reproductive age in five Sub-Saharan African Countries: A multilevel analysis of recent demographic and health surveys (2021–2023) / Y. A. Wassie, T. T. Alemayehu, T. M. Siyoum [et al.] // PLoS One. — 2025. — Vol. 20, No. 8. — P. e0326190.

125. Deng, M.-F. Evaluation of tubal patency and peristalsis after varied surgical accesses for posterior myomas / M.-F. Deng, S. Wali, C. Porter-Hope // Reproductive Sciences. — 2021. — Vol. 28. — P. 440–445.

126. Dey, T. Caesarean myomectomy in pregnant women with uterine fibroids / T. Dey, M. G. Cole, D. Brown [и др.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2025. — Issue 1.

127. Di Spiezio Sardo, A. Use of oral GnRH antagonists combined therapy in the management of symptomatic uterine fibroids / A. Di Spiezio Sardo, F. Ciccarone, L. Muzii, G. Scambia, M. Vignali // Facts Views Vis Obgyn. — 2023. — Vol. 15, № 1. — P. 29–33.

128. Diagnosis and classification of uterine fibroids / R. Lakabi, S. Harth, I. Meinhold-Heerlein [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. — 2025. — Vol. 171, No. 2. — P. 566–573.

129. Diaz, I. Medical treatment of fibroids: FIGO best practice guidance / I. Diaz, M. A. Lumsden, M. Zeppernick // Int J Gynaecol Obstet. — 2025. — Vol. 171, No. 2. — P. 507–512.

130. Dioikitopoulos, E. Delay in childbearing and the evolution of fertility rates / E. Dioikitopoulos, D. Varvarigos // J Popul Econ. — 2023. — Vol. 36. — P. 1545–1571.

131. Dolmans, M. M. Conservative fertility-sparing approach to uterine leiomyomas: what is new? / M. M. Dolmans, D. Freytag // Fertil Steril. — 2021. — Vol. 115, No. 4. — P. 840–846.

132. Don, E. E. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms / E. E. Don, V. Mijatovic, J. A. F. Huirne // Hum Reprod. — 2023. — Vol. 38, No. 11. — P. 2045–2054.

133. Driák, D. Long-term effects of low-dose oral contraceptives on micro-vascular structures of small leiomyomas / D. Driák, I. Vasicka // Gynecological Endocrinology. — 2017. — Vol. 33, No. 4. — P. 299–304.

134. Effect of barbed suture vs. conventional suture on postoperative recovery and uterine integrity in patients undergoing laparoscopic myomectomy / L. Fan, F. Hu, J. Zhang [et al.] // Front Surg. — 2025. — Vol. 12. — P. 1679965.

135. Effect of mifepristone on uterine fibroids: A systematic review and meta-analysis / L. Chen, L. Jia, H. Li [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. — 2025. — Vol. 54, No. 5. — P. 102929.

136. Efficacy and safety of V-Loc™ barbed sutures versus conventional suture techniques in gynecological surgery: a systematic review and meta-analysis / J. Hafermann, U. Silas, R. Saunders // Arch Gynecol Obstet. — 2024. — Vol. 309, No. 4. — P. 1249–1265.

137. Einerson, B. D. Placenta Accreta Spectrum / B. D. Einerson, J. B. Gilner, L. C. Zuckerwise // Obstet Gynecol. — 2023. — Vol. 142, No. 1. — P. 31–50.

138. Ekanem, E. Medical therapy for fibroids: what next for ulipristal acetate? / E. Ekanem, V. Talaulikar // Advanced Therapeutics. — 2021. — Vol. 38, № 1. — P. 137–148.

139. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids / D. Pavone, S. Clemenza, F. Sorbi [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. — 2018. — Vol. 46. — P. 3–11.

140. Evaluating treatment options for symptomatic uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, recovery, and long-term outcomes (MARIE WP1) / E. Bedggood, S. Jie, S. Ghosh [et al.] // Front Glob Womens Health. — 2025. — Vol. 6. — P. 1601341.

141. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / M. S. Islam, A. Ciavattini, F. Petraglia [et al.] // Hum Reprod Update. — 2018. — Vol. 24, No. 1. — P. 59–85.

142. Eyong, E. Myomectomy during elective and emergency cesarean sections: multi-center evaluation of clinical indicators / E. Eyong, O. A. Okon // J Maternal-Fetal Med. — 2020. — Vol. 11. — P. 188–194.

143. Factors associated with healthcare avoidance among US adults: analyses of the 2019 Health Information National Trends Survey / S. Bista, R. Yu, S. Shete [et al.] // Journal of Family Medicine. — 2021. — Vol. 8, No. 9. — P. 1280.

144. Fecundity and pregnancy outcomes after myomectomy / M. Mára, R. Hudeček, E. Obieromah [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2020. — Vol. 248. — P. 132–138.

145. Fibroids and infertility: A short review / G. A. Kyrkou, E. Prapa Papaioannou, N. P. Tsinisizeli [et al.] // European Journal of Midwifery. — 2023. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 44–50.

146. Fibroids: yet another example of disparity in health? // BMC Med. — 2022. — Vol. 20, No. 1. — P. 336.

147. Fibroids-related complications in pregnancy: a twelve-year long experience at a maternal-fetal medicine referral center / S. Lazzarin, S. Ornaghi, N. Roncaglia [et al.] // Minerva Obstet Gynecol. — 2023. — Vol. 75, No. 6. — P. 520–525.

148. Freytag, D. Uterine Fibroids and Infertility / D. Freytag, V. Günther, N. Maass [et al.] // Diagnostics (Basel). — 2021. — Vol. 11, No. 8. — P. 1455.

149. Galvão, K. N. The myometrial microbiome: deep sequencing analysis of the uterine wall in health and leiomyoma state / K. N. Galvão, R. C. Bicalho, S. J. Jeon // Microbiome Journal. — 2019. — Vol. 7, No. 2. — P. 144–152.

150. Genome-wide association study identifies 48 common genetic variants associated with uterine fibroids / C. S. Gallagher, N. Mäkinen, H. R. Harris [et al.] // Nature Genetics. — 2019. — Vol. 51, No. 3. — P. 513–520.

151. Ginod, P. Pregnancy and delivery outcomes after abdominal vs. laparoscopic myomectomy: an evaluation of an American population database / P. Ginod, A. Badeghiesh, H. Baghlaf, M. H. Dahan // Fertility and Sterility. — 2025. — Vol. 123, № 1. — P. 164–172.

152. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids / B. Li, F. Wang, L. Chen, H. Tong // Archives of Medical Science. — 2023. — Vol. 19, No. 6. — P. 1802–1810.

153. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study / L. C. Cheng, H. Y. Li, Q. Q. Gong [et al.] // Front Med (Lausanne). — 2022. — Vol. 9. — P. 1003605.

154. Glycolytic Reprogramming in Uterine Fibroids: Genetic, Transcriptomic, Proteomic, and Metabolomic Insights / S. El Sayed, A. Pan, V. Vanos [et al.] // Genes (Basel). — 2025. — Vol. 16, No. 11. — P. 1268.

155. GnRH agonists and antagonists in therapy of symptomatic uterine fibroids — current roles and future perspectives / M. Ciebiera, O. S. Madueke-Laveaux, S. Feduniw [et al.] // Expert Opin Pharmacother. — 2023. — Vol. 24, No. 16. — P. 1799–1809.

156. Guideline No. 461: The Management of Uterine Fibroids / I. Chen, S. Kives, E. Randle [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. — 2025. — Vol. 47, No. 8. — P. 102970.

157. Guidelines for the Management of Uterine Fibroids / Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2024. — Vol. 46, No. 2. — P. 101–118.

158. Hashemi, M. Investigation of The Effect of Myomectomy on Anti-Mullerian Hormone Level in Women with Uterine Leiomyoma: A Prospective Quasi-Experimental Study / M. Hashemi, Z. Dayani, A. Ghahiri [et al.] // Int J Fertil Steril. — 2025. — Vol. 19, No. 4. — P. 371–377.

159. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China / W. K. Ming, H. Wu, Y. Wu [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. — 2019. — Vol. 17, No. 1. — P. 89.

160. Herrmann, A. Anatomical adaptation and single-port suturing techniques in modern reproductive surgery / A. Herrmann, L. A. Torres-de la Roche // Front in Surgery. — 2020. — Vol. 7. — P. 114–121.

161. Hijazi, A. Robotic-assisted versus standard laparoscopic reconstruction of myometrial defects after deep single-port enucleation / A. Hijazi // J Robot Surg. — 2021. — Vol. 15, No. 2. — P. 310–316.

162. Human Myometrial and Uterine Fibroid Stem Cell-Derived Organoids for Intervening the Pathophysiology of Uterine Fibroid / S. Banerjee, W. Xu, I. Chowdhury [et al.] // Reprod Sci. — 2022. — Vol. 29, No. 9. — P. 2607–2619.

163. Hüner, B. Cost effective analysis after patient communication training in obstetrics — evaluating economic efficiency / B. Hüner, A. K. Vinayak, M. Schmiedhofer [и др.] // Public Health in Practice. — 2025. — Vol. 9..

164. Hypoxia in uterine fibroids: role in pathobiology and therapeutic opportunities / S. L. Olson, R. J. Akbar, A. Gorniak [et al.] // Oxygen (Basel). — 2024. — Vol. 4, No. 2. — P. 236–252.

165. Hysterectomy: Let's Step Up the Ladder of Evidence to Look Over the Horizon / A. Giannini, O. D'Oria, G. Bogani [et al.] // J Clin Med. — 2022. — Vol. 11, No. 23. — P. 6940.

166. Ibrahim, S. A Comparison of Clinical Outcomes Between Laparoscopic and Open Abdominal Myomectomy in Women With Multiple Symptomatic Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Ibrahim, B. Patel, M. R. Karim // Cureus. — 2025. — Vol. 17, No. 11. — P. e97211.

167. Immunohistochemical expression of BCL-2 in hydatidiform moles: a tissue microarray study / M. Al-Jabri, S. Al-Badi, H. Al-Kindi [et al.] // Pathologica. — 2023. — Vol. 115, No. 1. — P. 148–154.

168. Immunohistochemical status of steroidal response, Ki-67 and vascular density in varied segments of deep leiomyomas / K. N. Khan, A. Fujishita, A. Koshiba [et al.] // Reprod Med Biol. — 2020. — Vol. 19, No. 4. — P. 340–349.

169. Impact of Contraception on Uterine Fibroids / K. Kwas, A. Nowakowska, A. Fornalczyk [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2021. — Vol. 57, No. 7. — P. 717.

170. Impact of myomectomy on the obstetric complications: A large cohort study in Japan / H. Komatsu, F. Taniguchi, T. Harada // Int J Gynaecol Obstet. — 2023. — Vol. 162, No. 3. — P. 977–982.

171. Increased gut microbiota diversity in women with uterine fibroids: Insights from a pilot study on gut and reproductive tract microbiota / L. Korczyńska, M. Dąbrowska, M. Kulecka [et al.] // PLoS One. — 2025. — Vol. 20, No. 7. — P. e0327177.

172. Isono, W. Post-hysterectomy syndrome and early-onset osteopenia in reproductive age regardless of ovarian preservation / W. Isono, A. Tsuchiya, M. Honda // Minerva Ginecologica. — 2020. — Vol. 72, No. 3. — P. 190–196.

173. Jeldu, M. Pregnancy rate after myomectomy and associated factors among reproductive age women who had myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: retrospective cross-sectional study / M. Jeldu, T. Asres, T. Arusi, M. G. Gutulo // International Journal of Reproductive Medicine. — 2021. — Vol. 2021.

174. Jeon, T. Automated immunohistochemical assessment ability to evaluate estrogen and progesterone receptor status compared with quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction in breast carcinoma patients / T. Jeon, A. Kim, C. Kim // J Pathol Transl Med. — 2021. — Vol. 55, No. 1. — P. 33–42.

175. Kasuga, Y. Perinatal outcomes of 72,000 deliveries complicated by benign uterine smooth muscle tumors / Y. Kasuga, B.-L. Lin, S.-H. Kim // J Obstetric Research. — 2020. — Vol. 46, No. 8. — P. 1140–1147.

176. Katon, J. G. Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context / J. G. Katon, T. C. Plowden, E. E. Marsh // Fertil Steril. — 2023. — Vol. 119, No. 3. — P. 355–363.

177. Khaw, S. C. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids / S. C. Khaw, R. A. Anderson, M. W. Lui // Reprod Biomed Online. — 2020. — Vol. 40, No. 3. — P. 429–444.

178. Kim, H. M. The integrative health status of women with uterine fibroids wishing to maintain fertility: a cross-sectional study based on Levine's conservation model / H. M. Kim, C. Chung // Womens Health Nurs. — 2025. — Vol. 31, No. 1. — P. 9–21.

179. Kim, M.-L. Ultrasonic mapping and volumetric evaluation of fibroids during pregnancy: a longitudinal survey / M.-L. Kim, K. Hong, S. Kim // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2020. — Vol. 56. — P. 231–237.

180. Kroon, B. Fibroids and infertility: an Australasian CREI consensus expert panel statement / B. Kroon, ACCEPT Group // Australian Journal of Reproductive Medicine. — 2016. — Vol. 22. — P. 110–117.

181. Kwas, K. Long-term surveillance of leiomyoma response under low-dose combination contraceptives in Caucasian population / K. Kwas, A. Nowak, J. Wilczyński // European Journal of Contraception. — 2024. — Vol. 29, No. 1. — P. 44–51.

182. Laparoscopic myomectomy — The importance of surgical techniques / M. C. Dumitrașcu, C. G. Nenciu, A. E. Nenciu [et al.] // Front Med (Lausanne). — 2023. — Vol. 10. — P. 1158264.

183. Laparoscopic vs. laparotomic myomectomy: surgical outcomes from a tertiary center retrospective study / F. Efe Çamili, T. Bozhüyük Şahin, E. Tolu Cenk [et al.] // Front Surg. — 2026. — Vol. 12. — P. 1728370.

184. Larrain, D. New Insights into Molecular Pathogenesis of Uterine Fibroids: From the Lab to a Clinician-Friendly Review / D. Larrain, J. Prado // Soft Tissue Sarcoma and Leiomyoma — Diagnosis, Management, and New Perspectives / ed. by G. A. Hamid. — London : IntechOpen, 2024.

185. Lazaridis, A. Surgical management of uterine fibroids / A. Lazaridis, M. Hirsch, G. Pistofidis [et al.] // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. — 2023. — Vol. 35, No. 5. — P. 440–445.

186. Lee, A. Increased incidence of uterine leiomyoma in young females with depression: an observational study / A. Lee, K. Han, S. Kang [et al.] // iScience. — 2024. — Vol. 27, № 10.

187. Lee, S. New treatment options for nonsurgical management of uterine fibroids / S. Lee, E. A. Stewart // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. — 2023. — Vol. 35, No. 4. — P. 288–293.

188. Liu, X. Placenta accreta spectrum disorders after myomectomy: a systematic review and meta-analysis / X. Liu, Y. Wang, Y. Wu // Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2021. — Vol. 41, No. 8. — P. 1165–1172.

189. Manchester Procedure vs Sacrospinous Hysteropexy for Treatment of Uterine Descent: A Randomized Clinical Trial / R. A. Enklaar, S. F. M. Schulten, H. W. F. van Eijndhoven [et al.] // JAMA. — 2023. — Vol. 330, No. 7. — P. 626–635.

190. Maxey, A. P. Tools, techniques, and future opportunities for characterizing the mechanobiology of uterine myometrium / A. P. Maxey, M. L. McCain // Exp Biol Med (Maywood). — 2021. — Vol. 246, No. 9. — P. 1025–1035.

191. Mension, E. Clinical signs and diagnosis of fibroids from adolescence to menopause / E. Mension, F. Carmona, S. Vannuccini, C. Chapron // Fertility and Sterility. — 2024. — Vol. 122, № 1. — P. 12–19.

192. Millien, C. Assessing burden, risk factors, and perceived impact of uterine fibroids on women's lives in rural Haiti: implications for advancing a health equity agenda, a mixed methods study / C. Millien, A. Manzi, A. M. Katz [и др.] // International Journal for Equity in Health. — 2021. — Vol. 20, № 1.

193. Mocanu, E. Fibroids and infertility / E. Mocanu, B. Tarlatzis, D. Feldberg [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2026. — Vol. 174. — P. 11–16.

194. Mortality rates in benign laparoscopic and robotic gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Behbehani, E. Suarez-Salvador, M. Buras [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. — 2020. — Vol. 27, No. 3. — P. 603–612.

195. Mowlaei, F. A Review of Cellular and Molecular Mechanisms Involved in the Development of Uterine Fibroids / F. Mowlaei, A. Salimi, H. Mollaei // Jentashapir J Cell Mol Biol. — 2025. — Vol. 16, No. 4. — P. e164618.

196. Munro, M. G. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M. G. Munro, H. O. D. Critchley, I. S. Fraser // International Journal of Gynaecology & Obstetrics. — 2018. — Vol. 143, No. 3. — P. 393–408.

197. Myomectomy in infertile women: More harm than good? / A. Mercorio, L. Della Corte, D. Boccia [et al.] // Frontiers in Surgery. — 2023. — Vol. 10. — Art. No. 1151901.

198. Myometrial extracellular vesicles promoted endometrial mesenchymal stem/stromal cells to self-renewal via jag1-mediated notch signaling / S. Zhang, E. H. Y. Ng, W. S. B. Yeung, R. W. S. Chan // Cell Commun Signal. — 2025. — Vol. 23, No. 1. — P. 275.

199. Nakayama, K. Comparison between bidirectional Stratafix® barbed suture and conventional suture in laparoscopic myomectomy: a retrospective study / K. Nakayama, S. Razia, M. Ishikawa [et al.] // BMC Women's Health. — 2020. — Vol. 20, № 1.

200. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study / S. J. Lee, H. S. Ko, S. Na [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. — 2020. — Vol. 20, No. 1. — P. 716.

201. Neiger, R. Longitudinal ultrasound assessment of uterine leiomyoma size during pregnancy / R. Neiger, J. D. Sonek, C. S. Croom // Journal of Clinical Ultrasound. — 2018. — Vol. 46, No. 3. — P. 171–175.

202. Neumann, B. The impact of fibroid treatments on quality of life and mental health: a systematic review / B. Neumann, B. Singh, J. Brennan [и др.] // Fertility and Sterility. — 2024. — Vol. 121, № 3. — P. 400–425.

203. Nori, P. Hysterectomy in a Tertiary Center: Trends and Clinical Outcomes / P. Nori, S. Shetty // Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology. — 2025. — Vol. 17, No. Suppl. 1. — P. S44–S48.

204. Odejinmi, F. Caesarean section in women following an abdominal myomectomy: a choice or a need? / F. Odejinmi, S. Strong, M. Sideris, R. Mallick // Facts Views Vis Obgyn. — 2020. — Vol. 12, № 1. — P. 57–60.

205. Öz, İ. Prediction of surgery type for uterine fibroids using machine learning algorithms and hormone values / İ. Öz, A. U. Öz // Medicine. — 2026. — Vol. 105, №10..

206. Paredes, J. S. Myomectomy: choosing the surgical approach — a systematic review / J. S. Paredes, C. L. Lee, P. T. Chua // Gynecology and Minimally Invasive Therapy. — 2024. — Vol. 13, № 3. — P. 146–153..

207. Pecorella, G. Insights on medical therapy for uterine fibroids: a review / G. Pecorella, A. Morciano, R. Sparic [et al.] // Advanced Therapeutics. — 2026. — Vol. 43, № 5. — P. 1948–1966.

208. Pharmacogenetic determinants in the treatment of female infertility and uterine fibroids: a systematic review / A. Martinez-Martinez, M. J. Sanchez-Martin [et al.] // Pharmacogenomics. — 2026. — Vol. 27, No. 1. — P. 45–58.

209. Polymorphic variants of estrogen and progesterone receptor genes and their correlation with leiomyoma growth / J. Bai, Q. R. Qi, Y. Li [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2020. — Vol. 198. — P. 105562.

210. Postpartum quality of life and associated factors: a cross-sectional study / B. O. Al Rehaili, R. Al-Raddadi, N. K. Alenezi [et al.] // Qual Life Res. — 2023. — Vol. 32, No. 7. — P. 2099–2106.

211. Postponed childbearing: a cross-sectional study of differences between subjective and objective factors / X. Li, S. Zeng, Y. Li [et al.] // Annals of Medicine. — 2025. — Vol. 57, No. 1. — Art. No. 2546674.

212. Pregnancy variables that impact postpartum quality of life: a multicenter prospective study / I. Artieta-Pinedo, C. Paz-Pascual, P. Bully [et al.] // Sci Rep. — 2025. — Vol. 15. — P. 31294.

213. Preliminary Analysis of Safety and Feasibility of a Single-Hole Laparoscopic Myomectomy via an Abdominal Scar Approach / H. Tang, Z. Dong, Z. Qin [et al.] // Front Surg. — 2022. — Vol. 9. — P. 916792.

214. Prevalence and factors associated with healthcare avoidance during the COVID-19 pandemic among the Sámi in Sweden: the SámiHET study / M. T. Dresse, J. P. Stoor, M. San Sebastian [et al.] // Int J Circumpolar Health. — 2023. — Vol. 82, No. 1. — P. 2213909.

215. Prevention of Uterine Fibroids: molecular mechanisms and potential clinical application / M. Ali, M. V. Bariani, S. Vafaei [et al.] // J Endometr Uterine Disord. — 2023. — Vol. 1. — P. 100018.

216. Providing Fertility-Sparing Treatment Options for Fibroid Uterus / Adebisi Alli, A. M. Thomas, J. M. Kling [et al.] // Journal of Women's Health. — 2022. — Vol. 31, No. 11. — P. 1526–1528.

217. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy / Y. Kotani, T. Tobiume, R. Fujishima [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. — 2018. — Vol. 44, No. 2. — P. 298–302.

218. Removal of FIGO V and VI fibroids with a combined size greater than 5 cm quadruples spontaneous fecundity relative to myomectomy for those with smaller fibroids / M. Boegl, J. Ott, E. Seidl [et al.] // Arch Gynecol Obstet. — 2025. — Vol. 312, No. 2. — P. 635–640.

219. Rezk, A. Fertility Sparing Management in Uterine Fibroids [Electronic resource] / A. Rezk, J. Kahn, M. Singh // StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024.

220. Risk factors for pregnancy-related uterine rupture following laparoscopic myomectomy: A systematic review and meta-analysis / L. Fu, Z. Song, J. Cao [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2025. — Vol. 104, No. 40. — P. e44363.

221. Risk of recurrence of uterine leiomyomas following laparoscopic myomectomy compared with open myomectomy / X. Ming, X. T. Ran, N. Li [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2020. — Vol. 301, No. 1. — P. 235–242.

222. Risk of uterine leiomyomata with menstrual and reproductive factors in premenopausal women: Korea nurses' health study / S. Song, S. Park, B. M. Song [et al.] // BMC Womens Health. — 2023. — Vol. 23, No. 1. — P. 305.

223. Risk stratification of placental insufficiency and threat of preterm labor in pregnancies complicated by fibroids / S. V. Barinov, Y. I. Tirskaya, O. V. Lazareva [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2021. — Vol. 34, No. 12. — P. 1988–1994.

224. Robot-assisted surgery in gynaecology / T. A. Lawrie, H. Liu, D. Lu [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019. — No. 4. — Art. No. CD011422.

225. Role of Bcl-2 expression in the diagnosis of uterine leiomyoma / W. S. Elnaghy, H. S. Abdel Khalek, M. O. Ramdan [et al.] // Life Sci J. — 2018. — Vol. 15. — P. 7–12.

226. Rubisz, P. The immunohistochemical expression of MCM-3, −5, and −7 proteins in the uterine fibroids / P. Rubisz, L. Hirnle, C. Kobierzycki // Curr Issues Mol Biol. — 2021. — Vol. 43. — P. 802–817.

227. Saini, K. Progesterone and estrogen signaling in uterine fibroids: A tale of two interconnected pathways / K. Saini, S. Singh, N. Garg // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2026. — Vol. 262. — P. 107036.

228. Salmeri, N. Decoding uterine (dys)function in fibroids through multimodal assessment of functional determinants: a systematic review and meta-analysis / N. Salmeri, E. Somigliana, A. Fiore [и др.] // Human Reproduction Open. — 2025. — Vol. 2025, № 4..

229. Sánchez Martín, M. J. Efficacy of GnRH antagonists in the treatment of uterine fibroids: a meta-analysis / M. J. Sánchez Martín, C. Huerga López, I. Cristóbal García, I. Cristóbal Quevedo // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2025. — Vol. 311, № 3. — P. 685–696.

230. Sarli, V. G. Laparoscopic myomectomy and pregnancy outcomes: a narrative review / V. G. Sarli, A. L. Vogiatzoglou, T. Charalampos [и др.] // Cureus. — 2025. — Vol. 17, № 7.

231. Sarmiento, A. Cost-effectiveness analysis of spontaneous vaginal delivery vs elective cesarean delivery for maternal outcomes in Colombia / A. Sarmiento, N. Ayala, K. K. Rojas [и др.] // AJOG Global Reports. — 2023. — Vol. 3, № 3.

232. Shue, S. Comparison of long-term fertility outcomes after myomectomy: relationship with number of myomas removed / S. Shue, M. Radeva, T. Falcone // Journal of Minimally Invasive Gynecology. — 2018. — Vol. 25, № 6. — P. 1002–1008.

233. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells / M. Ono, T. Maruyama, H. Masuda [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2007. — Vol. 104, No. 47. — P. 18700–18705.

234. Sparić, R. Editorial: Uterine fibroid surgery in gynecology and obstetrics and reproduction: lights and shadows / R. Sparić, S. Hatirnaz, A. Tinelli // Front Surg. — 2025. — Vol. 12. — P. 1698612.

235. Spontaneous uterine rupture after myomectomy in patients during pregnancy: Clinical cases in a single university center / A. Brenta, E. Cesari, S. Bonato [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. — 2026. — Vol. 173, No. 1. — P. 24–34.

236. Stem cell activation in organ culture reveals novel transcriptional programs underlying metabolic, fibrotic, vascular, and immune dysregulation in uterine leiomyomas / P. Vázquez, A. Salas, S. Beltrán-Flores [et al.] // Front Cell Dev Biol. — 2026. — Vol. 14. — P. 1804196.

237. Stewart, E. A. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight / E. A. Stewart, R. A. Nowak // Physiology (Bethesda). — 2022. — Vol. 37, No. 1. — P. 16–27.

238. Stress and quality of life post-preterm birth during polycrises: prospective cohort study / R. Kaddoura, R. Zankar, H. Tamim [et al.] // AJOG Glob Rep. — 2025. — Vol. 5, No. 3. — P. 100557.

239. Şükür, Y. E. Multiple myomectomy to aid fertility treatment — surgical and fertility outcomes: a retrospective cohort study / Y. E. Şükür, E. Saridogan // Facts Views Vis Obgyn. — 2021. — Vol. 12, № 4. — P. 283–289.

240. Surgical treatment of fibroids for subfertility / M. Metwally, G. Raybould, Y. C. Cheong [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2020. — No. 1. — Art. No. CD003857.

241. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk [Electronic resource]. — 25 March 2020, EMA/160220/2020.

242. Szydłowska, I. Markers of cellular proliferation, apoptosis, estrogen/progesterone receptor expression and fibrosis in selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate)-treated uterine fibroids / I. Szydłowska, M. Grabowska, J. Nawrocka-Rutkowska [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — Vol. 10, № 4.

243. Taylor, D. K. Treatment for Uterine Fibroids: Searching for Effective Drug Therapies / D. K. Taylor, P. C. Leppert // Drug Discov Today Ther Strateg. — 2012. — Vol. 9, No. 1. — P. e41–e49.

244. The estrogen-progestogen-oxidative stress network in uterine fibroids: mechanistic insights and therapeutic opportunities / S. Wang, W. You, D. Ding [et al.] // Redox Rep. — 2026. — Vol. 31, No. 1. — P. 2622747.

245. The experiences of women diagnosed with uterine fibroids in the Kingdom of Eswatini / V. J. Ginindza, F. S. Shabalala, B. S. Nsibandze [et al.] // Health SA. — 2024. — Vol. 29. — P. 2724.

246. The great debate: Surgical outcomes of laparoscopic versus laparotomic myomectomy / A. Giannini, I. Cuccu, T. G. D'Auge [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2024. — Vol. 297. — P. 50–58.

247. The Impact of Laparoscopic Myomectomy on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review / L. Balulescu, S. Brasoveanu, M. Pirtea [et al.] // J Pers Med. — 2024. — Vol. 14, No. 4. — P. 340.

248. The Maternal Postpartum Quality of Life Instrument (MPQOL-I): development and psychometric evaluation in an exploratory sequential mixed-method study / T. Mokhtaryan-Gilani, N. Kariman, H. S. Nia [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. — 2022. — Vol. 22, No. 1. — P. 576.

249. The role of microbiota in the pathophysiology of uterine fibroids — a systematic review / L. Korczynska, N. Zeber-Lubecka, M. Zgliczynska [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. — 2023. — Vol. 13. — P. 1177366.

250. The role of steroid hormones and growth factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma / L. Manta, N. Suciu, O. Toader [et al.] // Maedica (Bucur). — 2016. — Vol. 11, No. 3. — P. 234–240.

251. Thokchom, S. Uterine fibroid / S. Thokchom, R. Negi. — ResearchGate, 2017. — URL: (дата обращения: 11.10.2026). — Текст : электронный.

252. Time to conceive after myomectomy: should we advise a minimum time interval? A systematic review / F. Margueritte, C. Adam, A. Fauconnier, T. Gauthier // Reproductive BioMedicine Online. — 2021. — Vol. 43, No. 3. — P. 543–552.

253. Tinelli, A. Uterine rupture during pregnancy: the URIDA (uterine rupture international data acquisition) study / A. Tinelli, I. P. Kosmas, J. T. Carugno [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2022. — Vol. 157, № 1. — P. 76–84.

254. Tomkiewicz, J. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss / J. Tomkiewicz, D. Darmochwał-Kolarz // Journal of Clinical Medicine. — 2023. — Vol. 12, No. 14. — P. 4768.

255. Travers, J. L. Adapting Andersen's expanded behavioral model of health services use to include older adults receiving long-term services and supports / J. L. Travers, K. B. Hirschman, M. D. Naylor // BMC Geriatr. — 2020. — Vol. 20, No. 1. — P. 58.

256. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy / A. Al-Hendy, A. S. Lukes, A. N. Poindexter [et al.] // N Engl J Med. — 2021. — Vol. 384, No. 7. — P. 630–642.

257. Treatment of Uterine Fibroid–Related Heavy Menstrual Bleeding: Variations in Clinical Practice at Four Hospitals in the Netherlands / E. R. Knorren, D. P. C. Huijs, I. M. Nijholt [et al.] // Obstet Gynecol Int. — 2026. — Vol. 2026. — P. 2889686.

258. Tumor-resident microbiota in gynecologic malignancies: Molecular mechanisms, clinical correlations, and translational potential / J. Luo, J. Yang, S. Li [et al.] // iScience. — 2025. — Vol. 28, No. 11. — P. 113729.

259. Ulipristal acetate simultaneously provokes antiproliferative and proinflammatory responses in endometrial cancer cells / R. Kanda, Y. Miyagawa, O. Wada-Hiraike [et al.] // Heliyon. — 2021. — Vol. 8, No. 1. — P. e08696.

260. Ultrasonographic appearance of the endometrium after saline infusion in women presenting with PRM-associated endometrial changes, due to the use of ulipristal acetate / S. Cosyns, N. Dony, H. Tournaye [et al.] // J Obstet Gynaecol. — 2022. — Vol. 42, No. 6. — P. 1–5.

261. Understanding factors related to healthcare avoidance for menstrual disorders and menopausal symptoms: A cross-sectional study among women in Japan / M. Uchibori, A. Eguchi, C. Ghaznavi [et al.] // Prev Med Rep. — 2023. — Vol. 36. — P. 102467.

262. Understanding the impact of uterine fibroids on human endometrium function / A. Navarro, M. V. Bariani, Q. Yang, A. Al-Hendy // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2021. — Vol. 9. — Art. No. 633180.

263. Uterine Fibroid Patients Reveal Alterations in the Gut Microbiome / X. Mao, X. Peng, Q. Pan [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — Vol. 12. — Art. No. 863594.

264. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management / J. Donnez, H. S. Taylor, L. Marcellin [et al.] // Fertil Steril. — 2024. — Vol. 122, No. 1. — P. 31–39.

265. UTERINE FIBROIDS / S. E. Bulun, P. Yin, J. Wei [et al.] // Physiol Rev. — 2025. — Vol. 105, No. 4. — P. 1947–1988.

266. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution / M. C. Tîrnovanu, L. Lozneanu, Ş. D. Tîrnovanu [et al.] // Healthcare (Basel). — 2022. — Vol. 10, No. 5. — P. 855.

267. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? / L. M. Coutinho, W. A. Assis, A. Spagnuolo-Souza [et al.] // Reprod Sci. — 2022. — Vol. 29, No. 8. — P. 2145–2151.

268. Uterine Leiomyoma in women of reproductive age: A systematic review / T. V. Fartushok, V. Smiianov, H. Semenyna [et al.] // Wiad Lek. — 2025. — Vol. 78, No. 2. — P. 415–424.

269. Uterine Leiomyomas and Infertility: A Comparison of National and International Guidelines / G. Michos, T. Dagklis, E. Papanikolaou [et al.] // Cureus. — 2023. — Vol. 15, No. 12. — P. e50992.

270. Uterine myoma guidelines study guide for students of the medical faculty / N. V. Statnykh, M. M. Padrul, A. A. Olina [и др.] ; E. A. Vagner Perm State Medical University. — Пермь : ПГМУ, 2021. — 114 с.

271. Uterine Stem Cells and Benign Gynecological Disorders: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications / M. El Sabeh, S. Afrin, B. Singh [et al.] // Stem Cell Rev Rep. — 2021. — Vol. 17, No. 3. — P. 803–820.

272. Uterine-Preserving Interventions for the Management of Symptomatic Uterine Fibroids: A Systematic Review of Clinical and Cost-Effectiveness / S. Chen, E. Pitre, D. Kaunelis [et al.]. — Ottawa (ON) : CADTH, 2016.

273. Vilos, G. A. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge, N. Leyland // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2015. — Vol. 37, № 2. — P. 157–178.

274. Wali, S. Laparoscopic myomectomy — converting to laparotomy for a suspicious intraoperative appearance with subsequent benign histology — a pre- and intra-operative dilemma / S. Wali, C. Porter-Hope, T. N. Amin, T. Miskry // International Journal of Women's Health. — 2020. — Vol. 12. — P. 739–744.

275. Wetzel, K. E. Constant vigilance: The impact of weight stigma, vigilance, and internalization on maladaptive eating behaviors / K. E. Wetzel, M. S. Himmelstein // Health Psychol. — 2023. — Vol. 42, No. 10. — P. 712–722.

276. WHO classification of tumours of female reproductive organs / ed. by R. J. Kurman. — 4th ed. — Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2014. — 307 p.

277. Wise, L. A. Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study / L. A. Wise, L. Thomas, S. Anderson [et al.] // Fertility and Sterility. — 2022. — Vol. 117, № 5. — P. 1083–1093.

278. Wu, C. The epidemiology of uterine fibroids: global disease burden from 1990 to 2021 and future trend predictions / C. Wu, L. Zhou, R. Chen [et al.] // Frontiers in Reproductive Health. — 2025. — Vol. 7.

279. Wu, Y. Engagement with WeChat-Based remote psychological counseling and patient-reported outcomes after uterine artery embolization in China: a retrospective cohort study / Y. Wu, C. Jiang, D. Chen [и др.] // Psychology Research and Behavior Management. — 2026. — Vol. 19..

280. Xia, C. Alienation from medical care policy, medical care avoidance, and the role of sex and risk perception / C. Xia, J. Xu, X. Ding // BMC Psychiatry. — 2023. — Vol. 23, No. 1. — P. 594.

281. Yang, Q. Update on the Role and Regulatory Mechanism of Extracellular Matrix in the Pathogenesis of Uterine Fibroids / Q. Yang, A. Al-Hendy // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24, No. 6. — P. 5778.

282. Yang, S. Evaluating the psychometric measurement properties of patient-reported outcome measures for uterine fibroids using the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) guidelines: a systematic review / S. Yang, Q. Yan, F. Liu [и др.] // BMJ Open. — 2025. — Vol. 15, № 7.

283. Ying, J. The relationship between the use of oral contraceptives and the risk of uterine leiomyoma in women of child bearing age of Han Chinese / J. Ying, D. Nie, S. Chen // Pharmaceutical Bioprocessing. — 2018. — Vol. 6, no. 2. — P. 48–52.

284. Zayed, M. Laparoscopic myomectomy using barbed or conventional sutures: a randomized controlled study / M. Zayed, K. A. Elsetohy, U. M. Fouda, F. M. Sayed // International Journal of Health Sciences. — 2022. — Vol. 6, № S8. — P. 2208–2218.

285. Zhang, Z. Global, regional and national uterine fibroid burdens from 1990 to 2021 and projections until 2050: results from the GBD study / Z. Zhang, H. Huang, K. Jiang [et al.] // BMC Women's Health. — 2025. — Vol. 25, № 1.

286. Zhao, R. Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: a multicenter survey involving 112,403 deliveries / R. Zhao, X. Wang, L. Zou [и др.] // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, № 11..

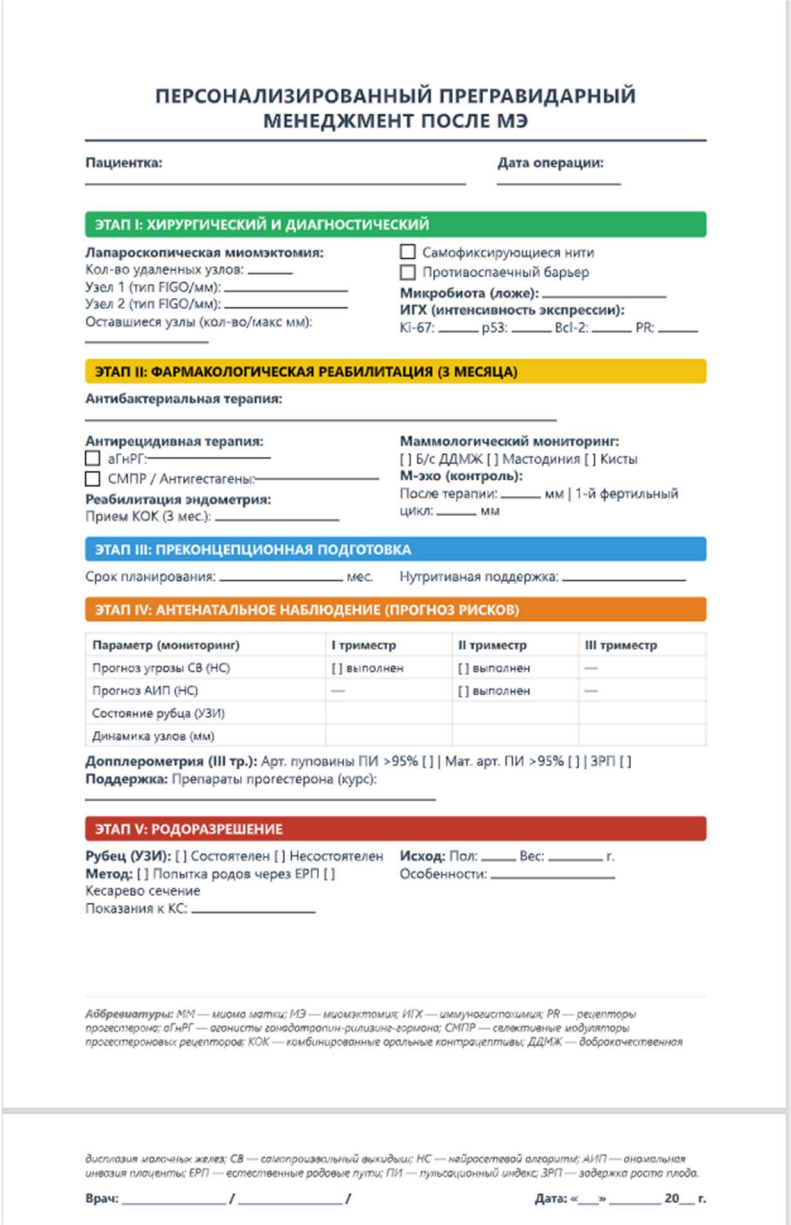
287. Zhu, L. Myomectomy scar pregnancy: a case report and review of the literature / L. Zhu, X. Yang, W. Sun [et al.] // Journal of International Medical Research. — 2020. — Vol. 48, № 7.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Бланк контроля прегравидарного менеджмента после лапароскопической МЭ.

Режим доступа к онлайн-форме: Бланк контроля прегравидарного менеджмента [Электронный ресурс]. — URL: https://get-qr.com/rrcH7Y (дата обращения: 18.03.2026).



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРЕГРАВИДАРНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ПОСЛЕ МЭ

Пациентка: _____ **Дата операции:** _____

ЭТАП I: ХИРУРГИЧЕСКИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ

Лапароскопическая миомэктомия:
Кол-во удаленных узлов: _____
Узел 1 (тип FIGO/мм): _____
Узел 2 (тип FIGO/мм): _____
Оставшиеся узлы (кол-во/макс мм): _____

☐ Самофиксирующиеся нити
☐ Противоспаечный барьер
Микробиота (ложе): _____
ИГХ (интенсивность экспрессии):
Ki-67: _____ p53: _____ Bcl-2: _____ PR: _____

ЭТАП II: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ (3 МЕСЯЦА)

Антибактериальная терапия: _____

Антирецидивная терапия:
☐ аГнРГ: _____
☐ СМПР / Антигестагены: _____
Реабилитация эндометрия:
Прием КОК (3 мес.): _____

Маммологический мониторинг:
[ ] Б/с ДДМЖ [ ] Мастодиния [ ] Кисты
М-эхо (контроль):
После терапии: _____ мм | 1-й фертильный цикл: _____ мм

ЭТАП III: ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

Срок планирования: _____ мес. Нутритивная поддержка: _____

ЭТАП IV: АНТЕНАТАЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (ПРОГНОЗ РИСКОВ)

Параметр (мониторинг)	I триместр	II триместр	III триместр
Прогноз угрозы СВ (НС)	[ ] выполнен	[ ] выполнен	—
Прогноз АИП (НС)	—	[ ] выполнен	—
Состояние рубца (УЗИ)			
Динамика узлов (мм)			

Допплерометрия (III тр.): Арт. пуповины ПИ >95% [ ] | Мат. арт. ПИ >95% [ ] | ЗРП [ ]
Поддержка: Препараты прогестерона (курс): _____

ЭТАП V: РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Рубец (УЗИ): [ ] Состоятелен [ ] Несостоятелен
Метод: [ ] Попытка родов через ЕРП [ ]
Кесарево сечение
Показания к КС: _____

Исход: Пол: _____ Вес: _____ г.
Особенности: _____

Аббревиатуры: МЖ — миома матки; МЭ — миомэктомия; ИГХ — иммуногистохимия; PR — рецепторы прогестерона; аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; СМПР — селективные модуляторы прогестероновых рецепторов; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ДДМЖ — доброкачественная дисплазия молочных желез; СВ — самопроизвольный выкидыш; НС — нейросетевой алгоритм; АИП — аномальная инвазия плаценты; ЕРП — естественные родовые пути; ПИ — пульсационный индекс; ЗРП — задержка роста плода.

Врач: _____ / _____ / **Дата:** «___» _____ 20__ г.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Памятка для пациентки для подготовки к разговору с врачом / Памятка для врачей о прегестационных рисках после лапароскопической миомэктомии



Режим доступа к онлайн-форме:

Памятка для женщин / врачей после лапароскопической миомэктомии [Электронный ресурс]. — URL: https://get-qr.com/gkjBw4 (дата обращения: 18.03.2026).

Памятка для женщины после лапароскопической миомэктомии

Факторы, влияющие на риск осложнений беременности

Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

- Семейное положение
- Экспрессия Bcl-2
- Экспрессия Ki-67
- Экспрессия p53
- Микробиота ММ
- Прегравидарная подготовка

Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

- Возраст впервые выявленной ММ
- Место жительства
- Вредные привычки
- ИМТ
- Максимальный размер оставшихся миоматозных узлов перед отменой КОК
- Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм
- Микробиота ММ
- Размер узла, удаленного при миомэктомии
- Прегравидарная подготовка

Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

- Экспрессия Bcl-2
- Экспрессия Ki-67
- Экспрессия p53

Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

- Возраст, лет
- Длительность заболевания ММ, лет
- ИМТ
- Количество фертильных циклов
- Максимальный размер оставшихся миоматозных узлов перед отменой КОК
- Размер узла, удаленного при МЭ
- Субсерозно-интерстициальная локализация, количество узлов

АИП (аномально инвазивная плацента)

- Место проживания
- Вредные привычки
- Количество оставшихся узлов после МЭ
- Прегравидарная подготовка

Планируйте беременность не ранее 6–12 месяцев после операции • Пройдите прегравидарную подготовку • Регулярное наблюдение у врача

Расшифровка: АИП — аномалии инвазии плаценты СВ — самопроизвольный выкидыш УЗИ — ультразвуковое исследование

Памятка для женщины после лапароскопической миомэктомии

Факторы, влияющие на риск осложнений беременности (по параметрам)

Место жительства

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- АИП

Вредные привычки

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- АИП

Семейное положение

- Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

Возраст, лет

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

ИМТ

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Возраст впервые выявленной ММ

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

Длительность заболевания ММ, лет

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Субсерозно-интерстициальная локализация, количество узлов

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Размер узла, удаленного при миомэктомии

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

Максимальный размер оставшихся миоматозных узлов перед отменой КОК

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Количество оставшихся узлов после МЭ

- АИП

Микробиота ММ

- Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)

Экспрессия Bcl-2, Ki-67, p53

- Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Прегравидарная подготовка

- Угрожающий СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (I триместр)
- АИП

Количество фертильных циклов

- Угрожающий СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ (II триместр)

Планируйте беременность не ранее 6–12 месяцев после операции • Пройдите прегравидарную подготовку • Регулярное наблюдение у врача

Расшифровка: АИП — аномалии инвазии плаценты СВ — самопроизвольный выкидыш УЗИ — ультразвуковое исследование

Памятка для врачей

Прегравидарная подготовка после органосохраняющего лечения миомы матки
Персонализированная поэтапная vs традиционная/отсутствие

Преимущества персонализированной ПП

- Большая вероятность удаления ≥2 субсерозно-интрамуральных узлов (**p=0,008**), большее число удалённых узлов (1,5 vs 1,3; **p=0,001**)
- Не удаляют 1–5 узлов из-за мелкого размера (11 мм) или перешеечной локализации (15,8 мм)
- Таргетная (патогенетически обоснованная) фармакотерапия (**p<0,001**)
- Возраст рубца ≥12 мес (**p<0,001**), интервал до беременности 4,4 vs 3,6 мес (**p<0,001**
- TOLAM предоставляют чаще (ОШ **3,7**), успех TOLAM (ОШ **14,1**), частота 88,5 %; роды через естественные пути ОШ **9,8**)

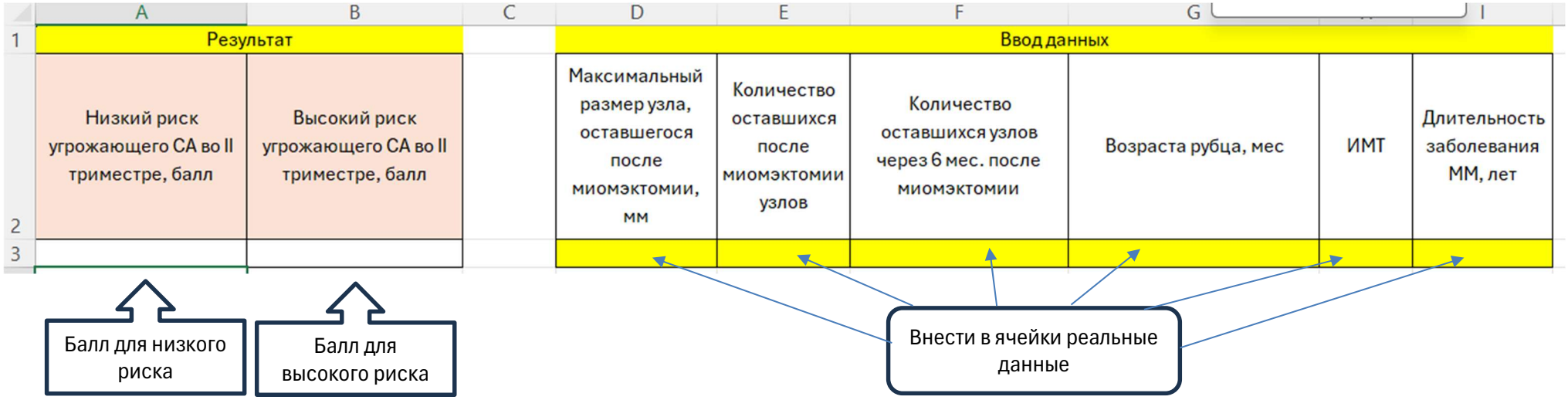
Слабые стороны традиционной/отсутствия ПП

- Чаще удаляют субсерозно-интрамуральные узлы (ОШ **12,7**), крупные узлы до 150 мм (65,5 vs 52,6 мм; **p=0,0009**), оставшиеся узлы крупнее (13,9 vs 9,5 мм; **p=0,02**)
- Тип 5 по FIGO >85 %, разрез на матке до 200 % от диаметра узла
- Отказ от улипристала ацетата (**p<0,001**), off-label КОК 37,2 % (**p<0,001**), гестагены 7,0 % (**p=0,002**)
- Беременность при рубце <12 мес — 46 %
- I триместр: угрожающий СВ без отслойки ОШ **2,8** , с отслойкой ОШ **4,1**
- II триместр: угрожающий СВ без отслойки ОШ **4,6** , с отслойкой ОШ **5,1** , УЗ-маркеры АИП (**p=0,08**)
- III триместр: ПР ОШ **2,7** , преэклампсия умеренной тяжести ОШ **2,5** , ЗРП ОШ **2,6** , маловодие ОШ **4,0** , ПОНРП (**p=0,008**), предлежание плаценты (**p<0,001**), АИП (**p=0,005**)
- Рост оставшихся узлов до 33,4 мм к III триместру (p≤0,01)
- Рост узлов при приеме прогестинов ОШ **7,5** или мифепристона (**p<0,01**)
- Роды: слабость ОШ **15,7** , дискоординация ОШ 22,7, гипоксия плода ОШ **48,8** , угрожающий разрыв матки 16,7 % (**p=0,02**)
- КС: длительность 62,5 vs 41,5 мин (**p<0,001**), рубцовая деформация миометрия после миомэктомии ОШ **37,3** , консервативная МЭ ОШ **3,0** , АИП (**p<0,001**), кровопотеря 1109 vs 500 мл (**p=0,00007**)
- Сожаление о КС при его планировании ОШ **5,5**
- Послеродовой период: субинволюция матки (в целом) ОШ **3,7** , после вагинальных родов **16,3** , после КС **2,5** , ППРК ОШ **4,7**

Расшифровка: АИП — аномалии инвазии плаценты ЗРП — задержка роста плода КС — кесарево сечение
КОК — комбинированные оральные контрацептивы МЭ — миомэктомия ОШ — отношение шансов
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ПР — преждевременные роды
ППРК — патологическая послеродовая кровопотеря СВ — самопроизвольный выкидыш
TOLAM — попытка родов после миомэктомии

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Алгоритм дискриминантной функции – Модель прогнозирования угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности



1. Внести в ячейку А3 формулу: = *(**-198,307**) +(2,776·D3)+ (2,999·E3)+ (-5,298·F3)+ (5,382·G3)+(11,464·H3)+(-5,815·I3)*;
2. Внести в ячейку В3 формулу: = *(**-235,978**) +(3,88·D3)+ (4,662·E3)+ (-7,078·F3)+ (4,891·G3)+(12,218·H3)+(-6,188·I3).*
3. Сравнить полученные баллы в ячейках А3 и В3.
4. Для наиболее вероятного прогноза соответствует наибольший балл.

Примечание. Линейная дискриминантная модель (Fisher's linear discriminant analysis) использована для классификации пациенток после консервативной миомэктомии по риску угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности.

Две дискриминантные функции:

Y_A (низкий риск) = –198,307 + 2,776·D3 + 2,999·E3 – 5,298·F3 + 5,382·G3 + 11,464·H3 – 5,815·I3

Y_B (высокий риск) = –235,978 + 3,880·D3 + 4,662·E3 – 7,078·F3 + 4,891·G3 + 12,218·H3 – 6,188·I3

Классификационное правило: если Y_A > Y_B — класс A (низкий риск); если Y_B > Y_A — класс B (высокий риск).

Ключевые предикторы: максимальный диаметр резидуального узла (мм), количество резидуальных миоматозных узлов непосредственно после МЭ и через 6 месяцев, возраст рубца (мес.), ИМТ (кг/м²), длительность в анамнезе ММ (лет).

Точность прогнозирования: Se=92,86%, Sp=95,18%. Модель позволяет стратифицировать риск для индивидуализации прегравидарной подготовки и выбора профилактической терапии

Режим доступа к онлайн-форме:

Прогноз риска СВ у пациенток с ММ [Электронный ресурс]. — URL https://get-qr.com/gh_1P8 (дата обращения: 18.03.2026).

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025618747

«Программа для оценки вероятности угрозы самопроизвольного выкидыша у женщин с органосохраняющим лечением миомы матки» (SpontAb)

Правообладатели: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

Авторы: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

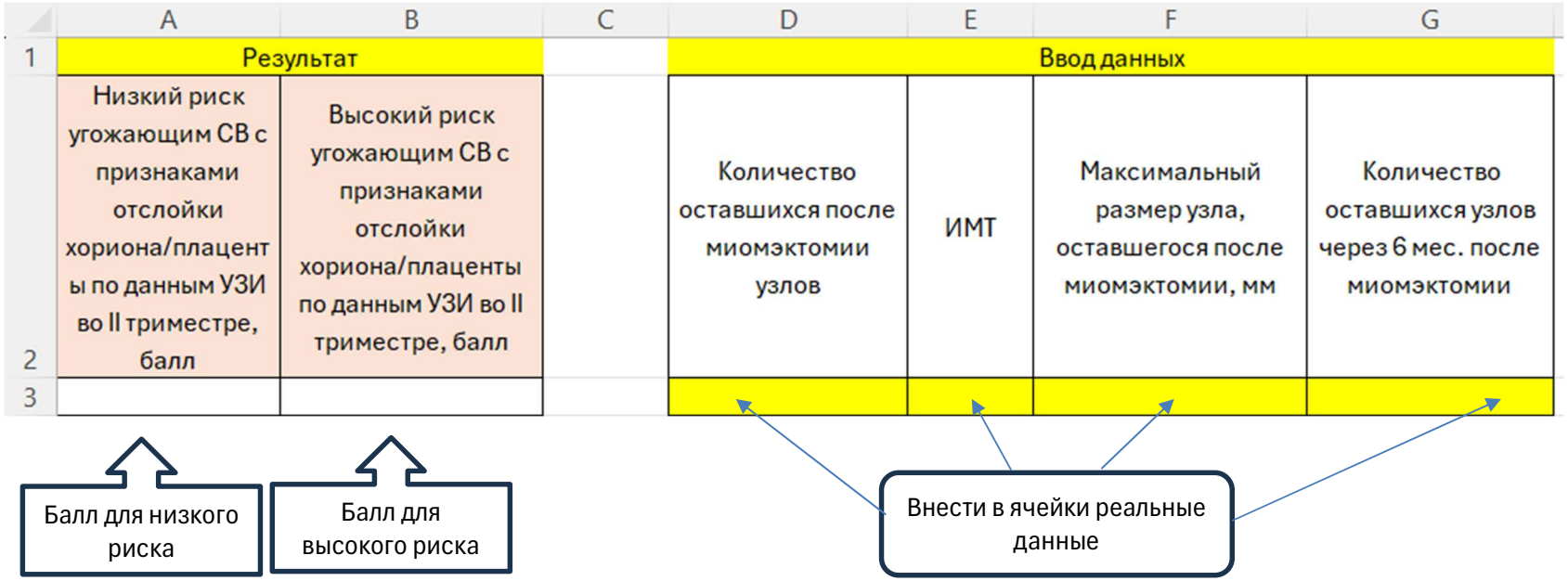
Заявка № **2025616472**
Дата поступления **24 марта 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ ***08 апреля 2025 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Алгоритм дискриминантной функции – Модель прогнозирования угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности



5. Внести в ячейку A3 формулу: *=**(-92,66)**+0,0965·D3+6,2058·E3+1,8171·F3+(-2,7632·G3)*;
6. Внести в ячейку B3 формулу: *=**(-95,68)**+0,2158·D3+5,6822·E3+2,221·F3+(-3,3188·G3).*
7. Сравнить полученные баллы в ячейках A3 и B3.

Для наиболее вероятного прогноза соответствует наибольший балл.

Примечание. Линейная дискриминантная модель (Fisher's linear discriminant analysis) использована для классификации пациенток после консервативной миомэктомии по риску угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ во II триместре беременности.

Две дискриминантные функции:

Y_A (низкий риск) = –92,66 + 0,0965·D3 + 6,2058·E3 + 1,8171·F3 + –2,7632·G3

Y_B (высокий риск) = –95,68 + 0,2158·D3 + 5,6822·E3 + 2,221·F3 + –3,3188·G3.

Классификационное правило: если Y_A > Y_B — класс A (низкий риск); если Y_B > Y_A — класс B (высокий риск).

Ключевые предикторы: количество резидуальных миоматозных узлов непосредственно после МЭ и через 6 месяцев, максимальный диаметр резидуального узла (мм), ИМТ (кг/м²).

Точность прогнозирования: Se=86,15%, Sp=93,82%. Модель позволяет стратифицировать риск для индивидуализации прегравидарной подготовки и выбора профилактической терапии

Режим доступа к онлайн-форме:

Прогноз риска самопроизвольного выкидыша (СВ) [Электронный ресурс]. — URL https://get-qr.com/XpL6dK (дата обращения: 18.03.2026).

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2026612523

«Программа для определения угрожающего самопроизвольного выкидыша с признаками отслойки хориона/плаценты во втором триместре беременности после перенесенного в анамнезе органосохраняющего лечения миомы матки» (SpontAbBeg)

Правообладатели: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

Авторы: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

Заявка № **2026611487**

Дата поступления **22 января 2026 г.**

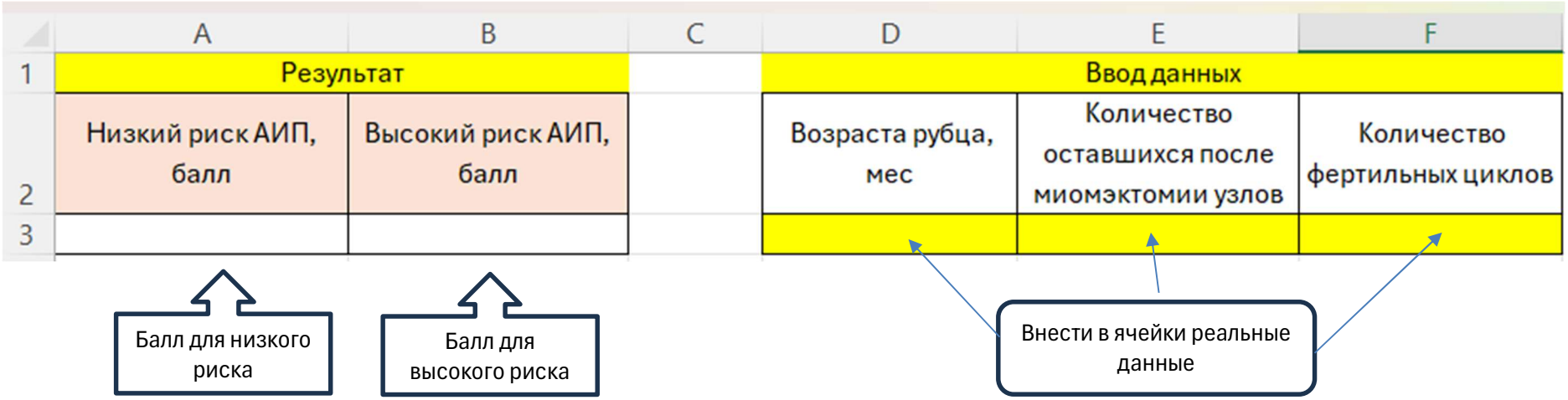
Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***28 января 2026 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Алгоритм дискриминантной функции – Модель прогнозирования АИП во II триместре беременности



8. Внести в ячейку A3 формулу: *=**(-55,477)**+8,1671·D3+(-0,0014·E3)+(-55,477·F3)*;
9. Внести в ячейку B3 формулу: *=**(-35,513)**+5,0402·D3+(-3,4416·E3)+(-35,513·F3).*
10. Сравнить полученные баллы в ячейках A3 и B3.

Для наиболее вероятного прогноза соответствует наибольший балл.

Примечание. Линейная дискриминантная модель (Fisher's linear discriminant analysis) использована для классификации пациенток после консервативной миомэктомии по риску АИП во II триместре беременности.

Две дискриминантные функции:

Y_A (низкий риск) = –55,477 + 8,1671·D3 + –0,0014·E3 + –55,477·F3

Y_B (высокий риск) = –35,513 + 5,0402·D3 + –3,4416·E3 + –35,513·F3.

Классификационное правило: если Y_A > Y_B — класс A (низкий риск); если Y_B > Y_A — класс B (высокий риск).

Ключевые предикторы: возраст рубца после лапароскопической миомэктомии (мес.), количество резидуальных миоматозных узлов непосредственно после МЭ, количество фертильных циклов.

Точность прогнозирования: Se=94,74%, Sp=92,86%. Модель позволяет стратифицировать риск для индивидуализации прегравидарной подготовки и выбора профилактической терапии

Режим доступа к онлайн-форме:

Прогноз риска самопроизвольного выкидыша (СВ) [Электронный ресурс]. — URL https://get-qr.com/ifdE-5 (дата обращения: 18.03.2026).

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025665776

«Программа для прогнозирования аномалий инвазии плаценты при беременности у женщин с лапароскопическим органосохраняющим лечением миомы матки» (AIPlacenta)

Правообладатели: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

Авторы: ***Хорольский Вадим Александрович (RU), Новикова Владислава Александровна (RU)***

Заявка № **2025661677**
Дата поступления **12 мая 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ ***19 июня 2025 г.***

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

АННОТАЦИЯ К ПРИЛОЖЕНИЯМ 6–9

Представленные нейросетевые алгоритмы разработаны с целью персонализированного прогнозирования акушерских и гинекологических рисков у пациенток после миомэктомии. Ключевой особенностью моделей является их клиническая адаптивность – алгоритмы учитывают этапность и полноту реализации разработанного комплекса персонализированной прегравидарной подготовки после лапароскопической миомэктомии. Входные параметры моделей (бинарные предикторы «Да/Нет») позволяют проводить точный расчет прогностического коэффициента даже в условиях неполного воспроизведения («выпадения») отдельных этапов ПП или диагностических процедур (МЭ_СФШМ, Д_ИГХ, Фарм_АРТер и др.), что делает данные инструменты применимыми в реальной клинической практике.

Список условных сокращений, используемых в нейросетевых алгоритмах (Приложения 6–10):

- МЭ – миомэктомия
- МЭ_СФШМ – Миомэктомия: применение самофиксирующегося шовного материала;
- МЭ_Барьер – Миомэктомия: применение противоспаечных барьерных средств;
- Д_МБ – Диагностический этап: микробиологическое исследование миоматозного узла;
- Д_ИГХ – Диагностический этап: иммуногистохимическое исследование миоматозного узла;
- Фарм_АРТер – Фармакотерапия: персонализированная антирецидивная терапия;
- Фарм_КОК_Интервал – Фармакотерапия: соблюдение интервала приема комбинированных оральных контрацептивов;
- ММ узлы – миоматозные узлы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Нейросетевой алгоритм дифференцированного прогнозирования у пациенток с МЭ в анамнезе угрожающего СВ без признаков отслойки хориона/плаценты в I триместре
(с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП после МЭ)

1. Характеристика математической модели
Тип нейронной сети: Многослойный перцептрон (MLP).
Архитектура сети: 14-9-2 (14 входных нейронов, 9 нейронов скрытого слоя, 2 выходных нейрона).
Функция активации скрытого слоя: Логистическая (Logistic/Sigmoid).
Функция активации выходного слоя: Экспоненциальная (Exponential).
Программная среда разработки: STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) v.2.0.
2. Входные параметры (Факторы прогноза)
Алгоритм вполняет расчет риска на основании бинарных данных («Да»/«Нет»), что позволяет учитывать «выпадение» отдельных этапов лечебного комплекса:
МЭ_СФШМ: Проведение хирургического этапа (Да/Нет).
МЭ_Барьер: Использование барьерных методов (Да/Нет).
Д_МБ: Проведение микробиологической диагностики (Да/Нет).
Д_ИГХ: Проведение иммуногистохимического исследования (Да/Нет).
Фарм_АРТер: Характер терапии (Персонализированная / Не персонализированная).
Фарм_КОК_Интервал: Соблюдение интервалов приема (Да/Нет).
УЗИ-признак: Наличие ММ узлов d < 15 мм (Да/Нет).
3. Прогностический выход
Вероятность исхода «Угрожающий СВ — Да».
Вероятность исхода «Угрожающий СВ — Нет».
4. Листинг алгоритма (PMML-код):

```
<PMML version="3.0">
<Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved.">
<Application name="STATISTICA Automated Neural Networks
(SANN)" version="2.0"/>
</Header>
<DataDictionary numberOfFields="8">
<DataField name="I тр_УгрСВ_ Без признаков отслойки
хориона/плаценты" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_СФШМ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_Барьер" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_МБ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_ИГХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_АРТер" optype="categorical">
<Value value="Не персонализированная"/>
<Value value="Персонализированная"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_КОК _Интервал" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
</DataDictionary>
<NeuralNetwork modelName="Апробация_Комплекса 2_MLP 14-9-
2" functionName="classification">
<MiningSchema>
<MiningField name=" I тр_УгрСВ_ Без признаков отслойки хориона/плаценты
" usageType="predicted"/>
<MiningField name="МЭ_СФШМ"/>
<MiningField name="МЭ_Барьер"/>
<MiningField name="Д_МБ"/>
<MiningField name="Д_ИГХ"/>
<MiningField name="Фарм_АРТер"/>
<MiningField name="Фарм_КОК _Интервал"/>
<MiningField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм"/>
</MiningSchema>
<NeuralInputs numberOfInputs="14">
<NeuralInput id="0">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Да"/>
```

```
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="1">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="2">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="3">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="4">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="5">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="6">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="7">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="8">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Не персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="9">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="10">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="11">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="12">
```

```
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="13">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
</NeuralInputs>
<NeuralLayer numberOfNeurons="9" activationFunction="logistic">
<Neuron id="14" bias="4.71356951843823e-002" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="-2.83874392238894e-001"/>
<Con from="1" weight="3.66082837424358e-001"/>
<Con from="2" weight="6.57599520869466e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.92291125047182e-001"/>
<Con from="4" weight="-2.97775908385820e-001"/>
<Con from="5" weight="3.25671122700092e-001"/>
<Con from="6" weight="-8.09293455584568e-001"/>
<Con from="7" weight="9.07970462097987e-001"/>
<Con from="8" weight="8.58961930008640e-001"/>
<Con from="9" weight="-8.70660396297897e-001"/>
<Con from="10" weight="2.73810117495258e+000"/>
<Con from="11" weight="-2.70819428303535e+000"/>
<Con from="12" weight="1.65149640917961e+000"/>
<Con from="13" weight="-1.60439213275351e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="15" bias="6.86913181537803e-001" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="9.12700175152391e-002"/>
<Con from="1" weight="5.05779681712293e-001"/>
<Con from="2" weight="2.63598165970419e-001"/>
<Con from="3" weight="4.55102897420157e-001"/>
<Con from="4" weight="1.80111020676820e-001"/>
<Con from="5" weight="5.43827269796506e-001"/>
<Con from="6" weight="6.46932488796897e-002"/>
<Con from="7" weight="6.30982404780011e-001"/>
<Con from="8" weight="6.20397635641530e-001"/>
<Con from="9" weight="3.60264442619018e-002"/>
<Con from="10" weight="1.55075787325536e-001"/>
<Con from="11" weight="4.95206836645286e-001"/>
<Con from="12" weight="4.76835803600003e-001"/>
<Con from="13" weight="1.66829530864350e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="16" bias="1.78690024746369e+000" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="2.69970618193146e+000"/>
<Con from="1" weight="-8.44676612898124e-001"/>
<Con from="2" weight="1.55533642151269e+000"/>
<Con from="3" weight="2.70520001276927e-001"/>
<Con from="4" weight="2.68194726147962e+000"/>
<Con from="5" weight="-8.20015659924664e-001"/>
<Con from="6" weight="3.58498750190197e-002"/>
<Con from="7" weight="1.82409736343500e+000"/>
<Con from="8" weight="1.74410312999832e+000"/>
<Con from="9" weight="3.19418297561696e-002"/>
<Con from="10" weight="-1.06804135624319e-001"/>
<Con from="11" weight="1.91709448696927e+000"/>
<Con from="12" weight="2.92098251292356e+000"/>
<Con from="13" weight="-1.10195247167785e+000"/>
```

```
</Neuron>
<Neuron id="17" bias="5.99064337730050e-001" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="1.41987216696049e+000"/>
<Con from="1" weight="-8.27801021152132e-001"/>
<Con from="2" weight="2.12886816058250e-001"/>
<Con from="3" weight="4.14488767702259e-001"/>
<Con from="4" weight="1.46488283907931e+000"/>
<Con from="5" weight="-8.58833673148117e-001"/>
<Con from="6" weight="6.73111953598583e-001"/>
<Con from="7" weight="-5.80736980790676e-002"/>
<Con from="8" weight="-5.17159709772463e-002"/>
<Con from="9" weight="6.41210617631538e-001"/>
<Con from="10" weight="2.03192970248356e+000"/>
<Con from="11" weight="-1.39463447427151e+000"/>
<Con from="12" weight="-2.48502976944396e-002"/>
<Con from="13" weight="6.36793788658579e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="18" bias="-1.33707781157493e+000" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="1.89850774555783e+000"/>
<Con from="1" weight="-3.29904439979863e+000"/>
<Con from="2" weight="-1.85668622363050e-001"/>
<Con from="3" weight="-1.22449895710357e+000"/>
<Con from="4" weight="1.87002733529501e+000"/>
<Con from="5" weight="-3.33016906775336e+000"/>
<Con from="6" weight="3.66768953056030e-002"/>
<Con from="7" weight="-1.43124582243091e+000"/>
<Con from="8" weight="-1.45953054932122e+000"/>
<Con from="9" weight="7.74307668010123e-002"/>
<Con from="10" weight="4.14422697539302e-003"/>
<Con from="11" weight="-1.43716782326518e+000"/>
<Con from="12" weight="-1.95609807452578e+000"/>
<Con from="13" weight="5.43072735251627e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="19" bias="5.09342882069820e-001" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="3.44454382285748e-003"/>
<Con from="1" weight="4.99556535402614e-001"/>
<Con from="2" weight="5.99480272667765e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.70146158893749e-002"/>
<Con from="4" weight="-8.75396017831163e-003"/>
<Con from="5" weight="5.63453884390165e-001"/>
<Con from="6" weight="-6.93068562795347e-001"/>
<Con from="7" weight="1.18490415883806e+000"/>
<Con from="8" weight="1.24444747551921e+000"/>
<Con from="9" weight="-7.65082284744393e-001"/>
<Con from="10" weight="5.60160929468983e-001"/>
<Con from="11" weight="-1.40103615357021e-002"/>
<Con from="12" weight="2.39713305405950e-001"/>
<Con from="13" weight="2.00498731056427e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="20" bias="1.33496596147847e+000" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="1.66821097181474e+000"/>
<Con from="1" weight="-2.91977421070946e-001"/>
<Con from="2" weight="5.08647946621174e-003"/>
<Con from="3" weight="1.29518296404772e+000"/>
<Con from="4" weight="1.63635252476859e+000"/>
<Con from="5" weight="-3.24923695862583e-001"/>
<Con from="6" weight="-6.77115395932286e-001"/>
<Con from="7" weight="1.96562310534104e+000"/>
```

```
<Con from="8" weight="1.93740728149258e+000"/>
<Con from="9" weight="-6.78068356608390e-001"/>
<Con from="10" weight="8.93743556875238e-001"/>
<Con from="11" weight="3.90079071582273e-001"/>
<Con from="12" weight="2.25208490707142e+000"/>
<Con from="13" weight="-1.00244146835812e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="21" bias="1.34354426857303e-001" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="1.27216900855129e+000"/>
<Con from="1" weight="-1.10634002617665e+000"/>
<Con from="2" weight="8.24341453270053e-001"/>
<Con from="3" weight="-6.77355601554297e-001"/>
<Con from="4" weight="1.27540549989445e+000"/>
<Con from="5" weight="-1.12101108082372e+000"/>
<Con from="6" weight="-1.31102679114819e-001"/>
<Con from="7" weight="2.60160299958180e-001"/>
<Con from="8" weight="2.50602983661142e-001"/>
<Con from="9" weight="-1.13641914425114e-001"/>
<Con from="10" weight="1.27043887414207e+000"/>
<Con from="11" weight="-1.14671705395412e+000"/>
<Con from="12" weight="-8.33481730150703e-002"/>
<Con from="13" weight="2.32197779863201e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="22" bias="4.32950240377309e-001" activationFunction="sigmoid">
<Con from="0" weight="1.67051310776249e+000"/>
<Con from="1" weight="-1.20687524961072e+000"/>
<Con from="2" weight="3.88227090188211e-001"/>
<Con from="3" weight="1.11998589384413e-001"/>
<Con from="4" weight="1.64354409595359e+000"/>
<Con from="5" weight="-1.18373037082328e+000"/>
<Con from="6" weight="1.06731658542846e+000"/>
<Con from="7" weight="-5.81986431585202e-001"/>
<Con from="8" weight="-5.83201611154339e-001"/>
<Con from="9" weight="1.08794735168729e+000"/>
<Con from="10" weight="1.95647217033463e+000"/>
<Con from="11" weight="-1.49764763808482e+000"/>
<Con from="12" weight="-4.76147347574866e-001"/>
<Con from="13" weight="9.99111566128404e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralLayer numberOfNeurons="2" activationFunction="exponential">
<Neuron id="23" bias="6.13496630807455e-
001" activationFunction="exponential">
<Con from="14" weight="1.40483047954943e+000"/>
<Con from="15" weight="6.26485817466544e-001"/>
<Con from="16" weight="-1.30614373702644e+000"/>
<Con from="17" weight="4.77209073684578e-001"/>
<Con from="18" weight="-3.22091374016524e+000"/>
<Con from="19" weight="8.68912249210504e-002"/>
<Con from="20" weight="-1.55859798775523e+000"/>
<Con from="21" weight="-1.04838588679164e+000"/>
<Con from="22" weight="-5.47389778802079e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="24" bias="1.30526314005803e+000" activationFunction="exponentia
l">
<Con from="14" weight="-1.71039391930666e+000"/>
<Con from="15" weight="-9.82966986694310e-001"/>
<Con from="16" weight="9.16926295170262e-001"/>
```

```
<Con from="17" weight="-1.48771304547816e+000"/>
<Con from="18" weight="3.44107845555414e+000"/>
<Con from="19" weight="-1.28419164095076e+000"/>
<Con from="20" weight="1.12587412674284e-001"/>
<Con from="21" weight="-2.61970174005923e-001"/>
<Con from="22" weight="-1.59435797518965e+000"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralOutputs numberOfOutputs="2">
<NeuralOutput outputNeuron="23">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="I тр_УгрСВ_ Без признаков отслойки хориона/плаценты
" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
<NeuralOutput outputNeuron="24">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="I тр_УгрСВ_ Без признаков отслойки хориона/плаценты
" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
</NeuralOutputs>
</NeuralNetwork>
</PMML>
```

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Нейросетевой алгоритм дифференцированного прогнозирования у пациенток с МЭ в анамнезе угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты в I триместре
(с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП)

1. Характеристика математической модели
Тип нейронной сети: Многослойный перцептрон (MLP).
Архитектура сети: 14-9-2 (14 входных нейронов, 9 скрытого слоя, 2 выходных).
Функция активации скрытого слоя: Тождественная (Identity).
Функция активации выходного слоя: Гиперболический тангенс (Tanh).
Программная среда разработки: STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) v.2.0.
2. Входные параметры (Факторы прогноза)
Алгоритм учитывает «выпадение» отдельных этапов лечебного комплекса через бинарные данные:
МЭ_СФШМ: Проведение хирургического этапа (Да/Нет).
МЭ_Барьер: Использование барьерных методов (Да/Нет).
Д_МБ: Проведение микробиологической диагностики (Да/Нет).
Д_ИГХ: Проведение иммуногистохимического исследования (Да/Нет).
Фарм_АРТер: Характер терапии (Персонализированная / Не персонализированная).
Фарм_КОК_Интервал: Соблюдение интервалов приема (Да/Нет).
УЗИ-признак: Наличие ММ узлов d < 15 мм (Да/Нет).
3. Прогностический выход
Вероятность исхода «Угрожающий СВ_ОХ — Да».
Вероятность исхода «Угрожающий СВ_ОХ — Нет».
4. Листинг алгоритма (PMML-код):

```
<PMML version="3.0">
<Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved.">
```

```
<Application name="STATISTICA Automated Neural Networks
(SANN)" version="2.0"/>
</Header>
<DataDictionary numberOfFields="8">
<DataField name="I тр_УгрСВ_ОХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_СФШМ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_Барьер" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_МБ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_ИГХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_АРТер" optype="categorical">
<Value value="Не персонализированная"/>
<Value value="Персонализированная"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_КОК _Интервал" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
</DataDictionary>
<NeuralNetwork modelName="Апробация_Комплекса 2_MLP 14-9-
2" functionName="classification">
<MiningSchema>
<MiningField name="I тр_УгрСВ_ОХ" usageType="predicted"/>
<MiningField name="МЭ_СФШМ"/>
<MiningField name="МЭ_Барьер"/>
<MiningField name="Д_МБ"/>
<MiningField name="Д_ИГХ"/>
<MiningField name="Фарм_АРТер"/>
<MiningField name="Фарм_КОК _Интервал"/>
<MiningField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм"/>
</MiningSchema>
<NeuralInputs numberOfInputs="14">
<NeuralInput id="0">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="1">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Нет"/>
```

```
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="2">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="3">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="4">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="5">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="6">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="7">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="8">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Не персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="9">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="10">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="11">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="12">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="13">
```

```
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
</NeuralInputs>
<NeuralLayer numberOfNeurons="9" activationFunction="identity">
<Neuron id="14" bias="1.26313980445188e-002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-9.26729198578714e-002"/>
<Con from="1" weight="1.28606747872650e-001"/>
<Con from="2" weight="-1.63411747040748e-001"/>
<Con from="3" weight="1.68301148482643e-001"/>
<Con from="4" weight="-1.13685473678695e-001"/>
<Con from="5" weight="1.29427453877959e-001"/>
<Con from="6" weight="-2.61883748546965e-002"/>
<Con from="7" weight="1.21955060722780e-001"/>
<Con from="8" weight="7.18357961164094e-002"/>
<Con from="9" weight="-3.74175562411537e-002"/>
<Con from="10" weight="1.33072776220676e-001"/>
<Con from="11" weight="-1.05150382276981e-001"/>
<Con from="12" weight="3.06337633690312e-002"/>
<Con from="13" weight="-2.35055552002308e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="15" bias="4.71551355740234e-002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-1.46213851484144e-001"/>
<Con from="1" weight="1.87877405666795e-001"/>
<Con from="2" weight="-3.23474577542312e-001"/>
<Con from="3" weight="3.13654117719521e-001"/>
<Con from="4" weight="-1.89081350974094e-001"/>
<Con from="5" weight="2.17012318895126e-001"/>
<Con from="6" weight="-2.46964526945602e-001"/>
<Con from="7" weight="2.38943181018729e-001"/>
<Con from="8" weight="2.90282345059524e-001"/>
<Con from="9" weight="-2.53610484452611e-001"/>
<Con from="10" weight="1.50400380110911e-001"/>
<Con from="11" weight="-1.44656995502638e-001"/>
<Con from="12" weight="8.24039141965250e-002"/>
<Con from="13" weight="-8.21984838871626e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="16" bias="1.06612334966924e-001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-1.03376257334820e-001"/>
<Con from="1" weight="1.52047425123663e-001"/>
<Con from="2" weight="-9.93264851919971e-002"/>
<Con from="3" weight="1.85364162278208e-001"/>
<Con from="4" weight="-2.39224970979840e-002"/>
<Con from="5" weight="1.78948354093639e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.53017758705869e-001"/>
<Con from="7" weight="2.68372172117130e-001"/>
<Con from="8" weight="2.07980338529399e-001"/>
<Con from="9" weight="-1.43468763382488e-001"/>
<Con from="10" weight="1.67827062179174e-001"/>
<Con from="11" weight="-1.14046036077432e-001"/>
<Con from="12" weight="1.68022769092173e-001"/>
<Con from="13" weight="-7.14794599717970e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="17" bias="-1.71581214845509e-
001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-5.46381568003313e-002"/>
<Con from="1" weight="-1.25819767226758e-001"/>
```

```
<Con from="2" weight="-1.39414479501707e-001"/>
<Con from="3" weight="-3.32376736525083e-002"/>
<Con from="4" weight="-5.90941299546696e-002"/>
<Con from="5" weight="-1.05296253573907e-001"/>
<Con from="6" weight="-6.36181401262095e-002"/>
<Con from="7" weight="-1.89230923691750e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.59814336184197e-001"/>
<Con from="9" weight="1.69361879462977e-002"/>
<Con from="10" weight="-2.59377367775121e-001"/>
<Con from="11" weight="4.51532049959556e-002"/>
<Con from="12" weight="-1.96184540950047e-001"/>
<Con from="13" weight="1.08893051029773e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="18" bias="-2.49145994616968e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="7.80932896310102e-002"/>
<Con from="1" weight="-5.01718265297477e-002"/>
<Con from="2" weight="1.22134732971934e-002"/>
<Con from="3" weight="1.67364826565249e-002"/>
<Con from="4" weight="1.14942233330954e-001"/>
<Con from="5" weight="-9.66444107683313e-002"/>
<Con from="6" weight="-5.22895643128620e-002"/>
<Con from="7" weight="3.97348688966324e-002"/>
<Con from="8" weight="4.50205955649045e-002"/>
<Con from="9" weight="-4.40007927270833e-002"/>
<Con from="10" weight="4.75259612573191e-002"/>
<Con from="11" weight="1.62552023236273e-002"/>
<Con from="12" weight="-9.24912599824333e-003"/>
<Con from="13" weight="2.50347929409162e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="19" bias="-8.65862710810729e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-7.82228561658549e-002"/>
<Con from="1" weight="9.20160152142096e-003"/>
<Con from="2" weight="4.44329955463315e-002"/>
<Con from="3" weight="-1.34940455118248e-001"/>
<Con from="4" weight="-8.12522376131421e-002"/>
<Con from="5" weight="-4.29896118716095e-002"/>
<Con from="6" weight="2.09026310564878e-001"/>
<Con from="7" weight="-2.63067777033899e-001"/>
<Con from="8" weight="-2.95961857449768e-001"/>
<Con from="9" weight="1.95832905355981e-001"/>
<Con from="10" weight="-2.36504937230329e-001"/>
<Con from="11" weight="1.60483002678624e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.53804289868081e-001"/>
<Con from="13" weight="1.11475495499612e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="20" bias="-1.29502849683017e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="6.01525789251938e-002"/>
<Con from="1" weight="-3.18928272132488e-002"/>
<Con from="2" weight="1.20632321423727e-001"/>
<Con from="3" weight="-9.76083764583384e-002"/>
<Con from="4" weight="3.70440375849369e-002"/>
<Con from="5" weight="-1.98116234239340e-002"/>
<Con from="6" weight="1.11834221581359e-001"/>
<Con from="7" weight="-2.00923034559894e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.96387733052765e-001"/>
```

```
<Con from="9" weight="1.65217112747159e-001"/>
<Con from="10" weight="-2.14181050155595e-001"/>
<Con from="11" weight="2.23662148218559e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.14388505852946e-001"/>
<Con from="13" weight="1.29165924052741e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="21" bias="1.76256011419300e-001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-1.38263714666519e-002"/>
<Con from="1" weight="2.13538430156815e-001"/>
<Con from="2" weight="-5.09074990284909e-002"/>
<Con from="3" weight="2.06359026428608e-001"/>
<Con from="4" weight="-2.86971699661813e-002"/>
<Con from="5" weight="1.76470666883098e-001"/>
<Con from="6" weight="-9.93722278268861e-002"/>
<Con from="7" weight="2.91610906476665e-001"/>
<Con from="8" weight="3.79700441502448e-001"/>
<Con from="9" weight="-1.53452308584497e-001"/>
<Con from="10" weight="1.73738770361613e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.92515689810706e-002"/>
<Con from="12" weight="1.96087168075253e-001"/>
<Con from="13" weight="-3.77377482443066e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="22" bias="9.20117111698084e-002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-2.16869225535708e-001"/>
<Con from="1" weight="2.68180545988820e-001"/>
<Con from="2" weight="-2.52155453930620e-003"/>
<Con from="3" weight="4.24687160796038e-002"/>
<Con from="4" weight="-2.04026112201631e-001"/>
<Con from="5" weight="2.63324587005701e-001"/>
<Con from="6" weight="-2.85265977485196e-002"/>
<Con from="7" weight="1.49478656351015e-001"/>
<Con from="8" weight="1.34563386621622e-001"/>
<Con from="9" weight="-3.63882139895128e-002"/>
<Con from="10" weight="4.54512212869303e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.41542637164683e-001"/>
<Con from="12" weight="3.59665508099139e-001"/>
<Con from="13" weight="-3.59697044962029e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralLayer numberOfNeurons="2" activationFunction="tanh">
<Neuron id="23" bias="2.44209761802711e-002" activationFunction="tanh">
<Con from="14" weight="3.80337090453295e-002"/>
<Con from="15" weight="-1.85916641317987e-001"/>
<Con from="16" weight="1.43129385088263e-001"/>
<Con from="17" weight="-4.95938454256221e-001"/>
<Con from="18" weight="-1.71124799330140e-001"/>
<Con from="19" weight="-3.64396846469502e-002"/>
<Con from="20" weight="-1.43443578131039e-001"/>
<Con from="21" weight="1.26318105328533e-001"/>
<Con from="22" weight="1.25414029909193e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="24" bias="1.07497271837651e+000" activationFunction="tanh">
<Con from="14" weight="-2.48948573445255e-001"/>
<Con from="15" weight="-2.54432935801777e-001"/>
<Con from="16" weight="-1.00904716595075e-001"/>
<Con from="17" weight="-1.47965392253953e-002"/>
<Con from="18" weight="8.62836446495728e-002"/>
<Con from="19" weight="-4.29933660375185e-002"/>
```

```
<Con from="20" weight="1.02728953353361e-001"/>
<Con from="21" weight="-3.27826739714479e-002"/>
<Con from="22" weight="-3.37354680637428e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralOutputs numberOfOutputs="2">
<NeuralOutput outputNeuron="23">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="I тр_УгрСВ_ОХ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
<NeuralOutput outputNeuron="24">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="I тр_УгрСВ_ОХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
</NeuralOutputs>
</NeuralNetwork>
</PMML>
```

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Нейросетевой алгоритм прогнозирования у пациенток с МЭ в анамнезе угрожающего СВ с признаками отслойки хориона/плаценты во II триместре (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП)

1. Характеристика математической модели

Тип нейронной сети: Многослойный перцептрон (MLP).

Архитектура сети: 14-12-2 (14 входных нейронов, 12 скрытого слоя, 2 выходных).

Функция активации скрытого слоя: Тождественная (Identity).

Функция активации выходного слоя: Логистическая (Logistic/Sigmoid).

Программная среда разработки: STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) v.2.0.

2. Входные параметры (Факторы прогноза)

МЭ_СФШМ: Проведение хирургического этапа (Да/Нет).

МЭ_Барьер: Использование барьерных методов (Да/Нет).

Д_МБ / Д_ИГХ: Диагностический блок (Да/Нет).

Фарм_АРТер: Персонализация терапии (Да/Нет).

Фарм_КОК_Интервал: Соблюдение режима приема (Да/Нет).

Остались ММ узлы: d менее 15 мм по данным УЗИ (Да/Нет).

3. Прогностический выход

Вероятность исхода «II тр_УгрСВ_ОХ — Да».

Вероятность исхода «II тр_УгрСВ_ОХ — Нет».

4. Листинг алгоритма (PMML-код)

```
<PMML version="3.0">
<Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved.">
<Application name="STATISTICA Automated Neural Networks
(SANN)" version="2.0"/>
</Header>
<DataDictionary numberOfFields="8">
<DataField name="II тр_УгрСВ_ОХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_СФШМ" optype="categorical">
```

```
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_Барьер" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_МБ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_ИГХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_АРТер" optype="categorical">
<Value value="Не персонализированная"/>
<Value value="Персонализированная"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_КОК _Интервал" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
</DataDictionary>
<NeuralNetwork modelName="Апробация_Комплекса 2_MLP 14-12-
2" functionName="classification">
<MiningSchema>
<MiningField name="II тр_УгрСВ_ОХ" usageType="predicted"/>
<MiningField name="МЭ_СФШМ"/>
<MiningField name="МЭ_Барьер"/>
<MiningField name="Д_МБ"/>
<MiningField name="Д_ИГХ"/>
<MiningField name="Фарм_АРТер"/>
<MiningField name="Фарм_КОК _Интервал"/>
<MiningField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм"/>
</MiningSchema>
<NeuralInputs numberOfInputs="14">
<NeuralInput id="0">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="1">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="2">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="3">
<DerivedField>
```

```
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="4">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="5">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="6">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="7">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="8">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Не персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="9">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="10">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="11">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="12">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="13">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
</NeuralInputs>
<NeuralLayer numberOfNeurons="12" activationFunction="identity">
<Neuron id="14" bias="1.54869188984054e-001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="9.99403727330009e-001"/>
<Con from="1" weight="-8.59277354433366e-001"/>
```

```
<Con from="2" weight="-5.97661285833580e-002"/>
<Con from="3" weight="1.28599649401682e-001"/>
<Con from="4" weight="1.02408030169772e+000"/>
<Con from="5" weight="-9.22190559985219e-001"/>
<Con from="6" weight="2.58163889013780e-001"/>
<Con from="7" weight="-1.17809926053703e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.44085288461745e-001"/>
<Con from="9" weight="2.37567702997680e-001"/>
<Con from="10" weight="-3.21324495309365e-001"/>
<Con from="11" weight="4.06593650805761e-001"/>
<Con from="12" weight="-7.14528796515880e-001"/>
<Con from="13" weight="8.56002510926992e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="15" bias="-5.26921101479270e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-7.09912952973772e-001"/>
<Con from="1" weight="6.16330640046110e-001"/>
<Con from="2" weight="-6.45930813753875e-003"/>
<Con from="3" weight="-4.86951939752671e-002"/>
<Con from="4" weight="-7.26323963165013e-001"/>
<Con from="5" weight="6.18699370829135e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.73742870524259e-001"/>
<Con from="7" weight="5.95054362181398e-002"/>
<Con from="8" weight="1.20216105037739e-001"/>
<Con from="9" weight="-1.79456792249922e-001"/>
<Con from="10" weight="2.35966731280488e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.49957138826710e-001"/>
<Con from="12" weight="5.66158147360401e-001"/>
<Con from="13" weight="-6.50894807296246e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="16" bias="-4.39376069870708e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-1.77825069693536e-001"/>
<Con from="1" weight="1.86702889068605e-001"/>
<Con from="2" weight="2.24308353770869e-001"/>
<Con from="3" weight="-3.18885130397099e-001"/>
<Con from="4" weight="-1.76774344543630e-001"/>
<Con from="5" weight="1.10885801516520e-001"/>
<Con from="6" weight="1.73778433495332e-001"/>
<Con from="7" weight="-1.83629932933273e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.99379357189566e-001"/>
<Con from="9" weight="1.57495115560583e-001"/>
<Con from="10" weight="3.11941858240724e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.63160715887437e-001"/>
<Con from="12" weight="2.41033941056911e-001"/>
<Con from="13" weight="-3.01422869995897e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="17" bias="-3.75766419311730e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-5.44311210894186e-001"/>
<Con from="1" weight="4.62675181611160e-001"/>
<Con from="2" weight="8.53129835969761e-002"/>
<Con from="3" weight="-4.91259339312835e-002"/>
<Con from="4" weight="-5.18213115457367e-001"/>
<Con from="5" weight="4.92103476944440e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.01797925926675e-001"/>
<Con from="7" weight="3.82308239063134e-002"/>
<Con from="8" weight="6.04929460996171e-002"/>
```

```
<Con from="9" weight="-1.61934157356070e-001"/>
<Con from="10" weight="1.69671009325648e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.00900017066702e-001"/>
<Con from="12" weight="4.44975940003944e-001"/>
<Con from="13" weight="-4.84401691232146e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="18" bias="1.80320018447746e-003" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="7.02863859449278e-003"/>
<Con from="1" weight="2.63055562335307e-002"/>
<Con from="2" weight="-3.58534418941405e-001"/>
<Con from="3" weight="3.49510927745334e-001"/>
<Con from="4" weight="-3.00500904030178e-002"/>
<Con from="5" weight="2.34187661933429e-002"/>
<Con from="6" weight="-2.41840778463950e-001"/>
<Con from="7" weight="3.17775936331058e-001"/>
<Con from="8" weight="3.01607519687841e-001"/>
<Con from="9" weight="-2.57736445677650e-001"/>
<Con from="10" weight="-3.93936080223631e-001"/>
<Con from="11" weight="3.96763927911218e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.69237219986034e-001"/>
<Con from="13" weight="2.00964624630585e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="19" bias="-7.83309988316498e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-7.01130572271995e-001"/>
<Con from="1" weight="6.45977721100966e-001"/>
<Con from="2" weight="-1.42722899062695e-002"/>
<Con from="3" weight="-8.30714987560944e-002"/>
<Con from="4" weight="-7.21392536036722e-001"/>
<Con from="5" weight="6.09549293154828e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.82856260898855e-001"/>
<Con from="7" weight="1.15676972203176e-001"/>
<Con from="8" weight="1.32090513347781e-001"/>
<Con from="9" weight="-2.05524324599918e-001"/>
<Con from="10" weight="2.21669646148247e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.62219509860684e-001"/>
<Con from="12" weight="5.58963560563348e-001"/>
<Con from="13" weight="-5.84112491448842e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="20" bias="-1.19058721888372e-
001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-9.27697994904080e-001"/>
<Con from="1" weight="8.30806976121813e-001"/>
<Con from="2" weight="-9.71842784582523e-003"/>
<Con from="3" weight="-1.12496486414125e-001"/>
<Con from="4" weight="-9.22645743756385e-001"/>
<Con from="5" weight="8.66811585705050e-001"/>
<Con from="6" weight="-2.59302173526708e-001"/>
<Con from="7" weight="1.51347731732343e-001"/>
<Con from="8" weight="1.47531162912783e-001"/>
<Con from="9" weight="-2.25564901617067e-001"/>
<Con from="10" weight="2.34617379987945e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.86631188788983e-001"/>
<Con from="12" weight="6.74883864336198e-001"/>
<Con from="13" weight="-7.75099645534839e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="21" bias="8.17495453261130e-002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="7.05616646276928e-001"/>
```

```
<Con from="1" weight="-6.82255098361404e-001"/>
<Con from="2" weight="-8.19667888351059e-002"/>
<Con from="3" weight="2.08420076523171e-001"/>
<Con from="4" weight="7.77980639205837e-001"/>
<Con from="5" weight="-6.73163712460962e-001"/>
<Con from="6" weight="7.61166175565246e-002"/>
<Con from="7" weight="-5.15143103477477e-002"/>
<Con from="8" weight="-5.03194400432608e-002"/>
<Con from="9" weight="1.04530599460312e-001"/>
<Con from="10" weight="-3.81240401306406e-001"/>
<Con from="11" weight="4.65810158735755e-001"/>
<Con from="12" weight="-6.34064304912552e-001"/>
<Con from="13" weight="7.35172357107332e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="22" bias="-1.37981483584879e-
001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-1.33039128903789e+000"/>
<Con from="1" weight="1.12881232495302e+000"/>
<Con from="2" weight="1.93623044602521e-001"/>
<Con from="3" weight="-3.03301751223156e-001"/>
<Con from="4" weight="-1.32048412782913e+000"/>
<Con from="5" weight="1.18138673050879e+000"/>
<Con from="6" weight="-1.83421946148556e-001"/>
<Con from="7" weight="4.37164526557552e-002"/>
<Con from="8" weight="8.48104898029206e-002"/>
<Con from="9" weight="-2.20692340093096e-001"/>
<Con from="10" weight="6.42461563821740e-001"/>
<Con from="11" weight="-7.34497230398229e-001"/>
<Con from="12" weight="1.04116810582997e+000"/>
<Con from="13" weight="-1.24637206915554e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="23" bias="-1.03230561085944e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="-3.06753141893642e-001"/>
<Con from="1" weight="2.88975066722508e-001"/>
<Con from="2" weight="1.33474372413609e-001"/>
<Con from="3" weight="-2.09255407389884e-001"/>
<Con from="4" weight="-3.62382890217067e-001"/>
<Con from="5" weight="3.13313963487066e-001"/>
<Con from="6" weight="1.32436216364668e-002"/>
<Con from="7" weight="-9.76629838768810e-002"/>
<Con from="8" weight="-1.11473141912737e-001"/>
<Con from="9" weight="1.35880924100203e-002"/>
<Con from="10" weight="1.93939397714057e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.34324428202490e-001"/>
<Con from="12" weight="3.20452510563372e-001"/>
<Con from="13" weight="-3.36207234386011e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="24" bias="-2.14499487436391e-
002" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="4.78275323162529e-002"/>
<Con from="1" weight="-7.29354184341069e-002"/>
<Con from="2" weight="7.62866773622807e-002"/>
<Con from="3" weight="-7.74765465541829e-002"/>
<Con from="4" weight="1.67207661423413e-002"/>
<Con from="5" weight="-7.44216678657805e-002"/>
<Con from="6" weight="8.44026366345451e-002"/>
<Con from="7" weight="-1.27566032697880e-001"/>
```

<Con from="8" weight="-5.10942841509072e-002"/>
<Con from="9" weight="6.04110895889540e-002"/>
<Con from="10" weight="6.06928364969329e-002"/>
<Con from="11" weight="-2.66196140414249e-002"/>
<Con from="12" weight="1.71504085420443e-003"/>
<Con from="13" weight="3.79432649172577e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="25" bias="1.32230698951296e-001" activationFunction="identity">
<Con from="0" weight="1.28721738716159e+000"/>
<Con from="1" weight="-1.15848421881432e+000"/>
<Con from="2" weight="2.66306098106689e-001"/>
<Con from="3" weight="-1.66854977408321e-001"/>
<Con from="4" weight="1.27991847171769e+000"/>
<Con from="5" weight="-1.23910121678763e+000"/>
<Con from="6" weight="5.57945338398917e-001"/>
<Con from="7" weight="-3.96539822058418e-001"/>
<Con from="8" weight="-3.92103060815847e-001"/>
<Con from="9" weight="5.66005772405650e-001"/>
<Con from="10" weight="-2.11890819453232e-002"/>
<Con from="11" weight="1.87120906111707e-001"/>
<Con from="12" weight="-7.19824066759763e-001"/>
<Con from="13" weight="8.93392703201919e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralLayer numberOfNeurons="2" activationFunction="logistic">
<Neuron id="26" bias="-1.90289554518883e+000" activationFunction="sigmoid">
<Con from="14" weight="-7.89401040193370e-001"/>
<Con from="15" weight="4.81482057904767e-001"/>
<Con from="16" weight="2.38953265545474e-001"/>
<Con from="17" weight="3.84471558276215e-001"/>
<Con from="18" weight="-9.31335967935461e-002"/>
<Con from="19" weight="4.97898232774829e-001"/>
<Con from="20" weight="7.04412603284786e-001"/>
<Con from="21" weight="-5.29319792195863e-001"/>
<Con from="22" weight="9.78202379633145e-001"/>
<Con from="23" weight="3.27611273041146e-001"/>
<Con from="24" weight="2.59862464047328e-002"/>
<Con from="25" weight="-9.02230278022015e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="27" bias="1.90224830151511e+000" activationFunction="sigmoid">
<Con from="14" weight="7.73407297040835e-001"/>
<Con from="15" weight="-4.93170333080777e-001"/>
<Con from="16" weight="-2.49765612991893e-001"/>
<Con from="17" weight="-3.59439333370329e-001"/>
<Con from="18" weight="8.83381413545219e-002"/>
<Con from="19" weight="-4.79683015265633e-001"/>
<Con from="20" weight="-6.95076383958146e-001"/>
<Con from="21" weight="5.37869564135842e-001"/>
<Con from="22" weight="-9.69649276022335e-001"/>
<Con from="23" weight="-3.27699008011941e-001"/>
<Con from="24" weight="-1.07413867739830e-002"/>
<Con from="25" weight="9.12531880161089e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralOutputs numberOfOutputs="2">
<NeuralOutput outputNeuron="26">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="II тр_УгрСВ_ОХ" value="Да"/>

```
</DerivedField>
</NeuralOutput>
<NeuralOutput outputNeuron="27">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="II тр_УгрСВ_ОХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
</NeuralOutputs>
</NeuralNetwork>
</PMML>
```

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Нейросетевой алгоритм прогнозирования у пациенток с МЭ в анамнезе несостоятельности рубца на матке при беременности во II-III триместрах (с учетом вариативности и полноты выполнения комплекса ПП)

1. Характеристика математической модели

Тип нейронной сети: Многослойный перцептрон (MLP).

Архитектура сети: 14-11-2 (14 входных нейронов, 11 скрытого слоя, 2 выходных).

Функция активации скрытого слоя: Экспоненциальная (Exponential).

Функция активации выходного слоя: Softmax.

Программная среда разработки: STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) v.2.0.

2. Входные параметры (Факторы прогноза)

МЭ_СФШМ / МЭ_Барьер: Хирургический блок (Да/Нет).

Д_МБ / Д_ИГХ: Диагностический блок (Да/Нет).

Фарм_АРТер / Фарм_КОК_Интервал: Фармакологический блок ПП.

УЗИ-признак: Наличие остаточных ММ узлов (Да/Нет)

3. Прогностический выход

Вероятность исхода «Несостоятельность рубца — Есть».

Вероятность исхода «Несостоятельность рубца — Нет».

4. Листинг алгоритма (PMML-код):

```
<PMML version="3.0">
<Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved.">
<Application name="STATISTICA Automated Neural Networks
(SANN)" version="2.0"/>
</Header>
<DataDictionary numberOfFields="8">
<DataField name="Несостоятельность рубца на матке после
МЭ" optype="categorical">
<Value value="Есть"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="МЭ_СФШМ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
```

```
</DataField>
<DataField name="МЭ_Барьер" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_МБ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Д_ИГХ" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_АРТер" optype="categorical">
<Value value="Не персонализированная"/>
<Value value="Персонализированная"/>
</DataField>
<DataField name="Фарм_КОК _Интервал" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
<DataField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм" optype="categorical">
<Value value="Да"/>
<Value value="Нет"/>
</DataField>
</DataDictionary>
<NeuralNetwork modelName="Апробация_Комплекса 2_MLP 14-11-
2" functionName="classification">
<MiningSchema>
<MiningField name="Несостоятельность рубца на матке после
МЭ" usageType="predicted"/>
<MiningField name="МЭ_СФШМ"/>
<MiningField name="МЭ_Барьер"/>
<MiningField name="Д_МБ"/>
<MiningField name="Д_ИГХ"/>
<MiningField name="Фарм_АРТер"/>
<MiningField name="Фарм_КОК _Интервал"/>
<MiningField name="Остались ММ узлы, d менее15 мм"/>
</MiningSchema>
<NeuralInputs numberOfInputs="14">
<NeuralInput id="0">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="1">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_СФШМ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="2">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="3">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="МЭ_Барьер" value="Нет"/>
```

```
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="4">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="5">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_МБ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="6">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="7">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Д_ИГХ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="8">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Не персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="9">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_АРТер" value="Персонализированная"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="10">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="11">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Фарм_КОК _Интервал" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="12">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Да"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="13">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="Остались ММ узлы, d менее15 мм" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
</NeuralInputs>
<NeuralLayer numberOfNeurons="11" activationFunction="exponential">
<Neuron id="14" bias="-1.13565155697932e-
001" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="2.59667357362345e-001"/>
<Con from="1" weight="-3.48175271795443e-001"/>
```

```
<Con from="2" weight="3.93177934581831e-001"/>
<Con from="3" weight="-4.91328759591781e-001"/>
<Con from="4" weight="2.40756120685089e-001"/>
<Con from="5" weight="-3.57873731955822e-001"/>
<Con from="6" weight="2.93122802308287e-001"/>
<Con from="7" weight="-4.18403050521335e-001"/>
<Con from="8" weight="-3.78474147259763e-001"/>
<Con from="9" weight="3.17477195216509e-001"/>
<Con from="10" weight="1.23289501579902e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.12407087159782e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.20965453897826e-001"/>
<Con from="13" weight="1.16617011610832e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="15" bias="-3.84757241793760e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="4.21620471304337e-001"/>
<Con from="1" weight="-4.63875818738811e-001"/>
<Con from="2" weight="6.01059660835301e-001"/>
<Con from="3" weight="-6.29904356532644e-001"/>
<Con from="4" weight="4.38440560638231e-001"/>
<Con from="5" weight="-4.22865249325207e-001"/>
<Con from="6" weight="6.52343486508184e-001"/>
<Con from="7" weight="-7.04969991651684e-001"/>
<Con from="8" weight="-6.63500821127496e-001"/>
<Con from="9" weight="6.50169298914513e-001"/>
<Con from="10" weight="2.36425763598440e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.09493761457933e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.68263328521758e-001"/>
<Con from="13" weight="1.81696238132730e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="16" bias="9.68023143186050e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="8.08023189242792e-001"/>
<Con from="1" weight="-7.50614163680916e-001"/>
<Con from="2" weight="1.08999797967004e+000"/>
<Con from="3" weight="-1.07154382931133e+000"/>
<Con from="4" weight="7.84677818323750e-001"/>
<Con from="5" weight="-7.12523392311030e-001"/>
<Con from="6" weight="1.09415519103881e+000"/>
<Con from="7" weight="-1.07248709851617e+000"/>
<Con from="8" weight="-1.07271237756366e+000"/>
<Con from="9" weight="1.13016152888119e+000"/>
<Con from="10" weight="4.86923938009896e-001"/>
<Con from="11" weight="-4.34756501943670e-001"/>
<Con from="12" weight="-3.38980550783799e-001"/>
<Con from="13" weight="3.73143490780372e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="17" bias="-1.01964067132103e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="3.56737870854257e-001"/>
<Con from="1" weight="-3.54756415582832e-001"/>
<Con from="2" weight="5.21969475485996e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.39789665184468e-001"/>
<Con from="4" weight="3.26998174408215e-001"/>
<Con from="5" weight="-3.95849385455448e-001"/>
<Con from="6" weight="4.55581257468037e-001"/>
<Con from="7" weight="-4.77712515935147e-001"/>
<Con from="8" weight="-4.88128087606990e-001"/>
```

```
<Con from="9" weight="4.96961167539388e-001"/>
<Con from="10" weight="2.21647392384355e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.36866344172820e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.60503512894103e-001"/>
<Con from="13" weight="1.09325065067231e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="18" bias="1.43782433576329e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="1.44324400121225e-001"/>
<Con from="1" weight="-9.30612745569136e-002"/>
<Con from="2" weight="2.13010718609407e-001"/>
<Con from="3" weight="-2.22531556228854e-001"/>
<Con from="4" weight="1.14368460218605e-001"/>
<Con from="5" weight="-1.64351231599174e-001"/>
<Con from="6" weight="1.88004778212302e-001"/>
<Con from="7" weight="-2.09007808361116e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.88021483214192e-001"/>
<Con from="9" weight="1.90515403007046e-001"/>
<Con from="10" weight="7.33080638937010e-002"/>
<Con from="11" weight="-1.13539933567223e-001"/>
<Con from="12" weight="-6.90408399168941e-002"/>
<Con from="13" weight="9.62007637811528e-003"/>
</Neuron>
<Neuron id="19" bias="-4.06295056583088e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="3.31994251456202e-001"/>
<Con from="1" weight="-4.40040735508820e-001"/>
<Con from="2" weight="5.63910041497589e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.88068822659770e-001"/>
<Con from="4" weight="3.71827344167154e-001"/>
<Con from="5" weight="-4.00133868264615e-001"/>
<Con from="6" weight="5.75397791510129e-001"/>
<Con from="7" weight="-6.13772574100503e-001"/>
<Con from="8" weight="-6.43751481107557e-001"/>
<Con from="9" weight="5.82498190864274e-001"/>
<Con from="10" weight="2.46661528976625e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.48732293969973e-001"/>
<Con from="12" weight="-2.20074715956583e-001"/>
<Con from="13" weight="1.71264380667212e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="20" bias="1.11350156842369e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="5.67021863088961e-001"/>
<Con from="1" weight="-6.22014352149069e-001"/>
<Con from="2" weight="8.34320481868369e-001"/>
<Con from="3" weight="-7.78232435407504e-001"/>
<Con from="4" weight="5.60681091432765e-001"/>
<Con from="5" weight="-5.39354902345672e-001"/>
<Con from="6" weight="8.01813736235612e-001"/>
<Con from="7" weight="-8.51403014266154e-001"/>
<Con from="8" weight="-8.52613362552678e-001"/>
<Con from="9" weight="8.25864318884891e-001"/>
<Con from="10" weight="3.12676647690757e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.29549083367522e-001"/>
<Con from="12" weight="-2.78309095135245e-001"/>
<Con from="13" weight="2.80372741153343e-001"/>
</Neuron>
```

```
<Neuron id="21" bias="-4.07040054848364e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="2.37037629349517e-001"/>
<Con from="1" weight="-2.70102856239805e-001"/>
<Con from="2" weight="3.70548294076753e-001"/>
<Con from="3" weight="-3.32783730818252e-001"/>
<Con from="4" weight="2.46106919189811e-001"/>
<Con from="5" weight="-2.60939540604640e-001"/>
<Con from="6" weight="3.99492380807840e-001"/>
<Con from="7" weight="-3.69525910479446e-001"/>
<Con from="8" weight="-3.82816990821351e-001"/>
<Con from="9" weight="3.73526694152038e-001"/>
<Con from="10" weight="1.20787605024686e-001"/>
<Con from="11" weight="-1.57713581543146e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.35459014766217e-001"/>
<Con from="13" weight="7.52680057716557e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="22" bias="-1.12899280508537e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="3.14202602524650e-001"/>
<Con from="1" weight="-3.64030784230076e-001"/>
<Con from="2" weight="4.71796930951277e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.12868681920637e-001"/>
<Con from="4" weight="3.29128632032366e-001"/>
<Con from="5" weight="-3.08024784355935e-001"/>
<Con from="6" weight="4.83186623567936e-001"/>
<Con from="7" weight="-5.37889303898605e-001"/>
<Con from="8" weight="-5.35260292521755e-001"/>
<Con from="9" weight="5.21667436787318e-001"/>
<Con from="10" weight="2.08195080990115e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.15089159837803e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.66308884377257e-001"/>
<Con from="13" weight="1.14067423455623e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="23" bias="-3.39131472853142e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="4.44866326031106e-001"/>
<Con from="1" weight="-3.90018859502515e-001"/>
<Con from="2" weight="5.95789201256652e-001"/>
<Con from="3" weight="-6.12172580025419e-001"/>
<Con from="4" weight="4.28147723274955e-001"/>
<Con from="5" weight="-4.15027058889967e-001"/>
<Con from="6" weight="5.64433239121353e-001"/>
<Con from="7" weight="-5.89004233204162e-001"/>
<Con from="8" weight="-5.87189267356207e-001"/>
<Con from="9" weight="5.28144232441158e-001"/>
<Con from="10" weight="2.36833492995817e-001"/>
<Con from="11" weight="-2.55355870259949e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.54993419076809e-001"/>
<Con from="13" weight="1.40457670093232e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="24" bias="4.31185370674373e-
002" activationFunction="exponential">
<Con from="0" weight="5.03056357194248e-001"/>
<Con from="1" weight="-4.49041379503586e-001"/>
<Con from="2" weight="7.64949652127427e-001"/>
<Con from="3" weight="-6.90068223166315e-001"/>
<Con from="4" weight="5.23357411301728e-001"/>
```

```
<Con from="5" weight="-5.08825524716998e-001"/>
<Con from="6" weight="7.18019392087286e-001"/>
<Con from="7" weight="-7.42274696525301e-001"/>
<Con from="8" weight="-7.73224333326846e-001"/>
<Con from="9" weight="7.24247792753543e-001"/>
<Con from="10" weight="3.07977267715389e-001"/>
<Con from="11" weight="-3.05678092383043e-001"/>
<Con from="12" weight="-2.42925462449563e-001"/>
<Con from="13" weight="2.06918246732325e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralLayer numberOfNeurons="2" normalizationMethod="softmax">
<Neuron id="25" bias="9.53657800380920e-002" normalizationMethod="softmax">
<Con from="14" weight="-5.44488140923466e-001"/>
<Con from="15" weight="5.50731870624318e-002"/>
<Con from="16" weight="-3.83942569614631e-001"/>
<Con from="17" weight="-2.16389865507500e-001"/>
<Con from="18" weight="1.30933986164595e-001"/>
<Con from="19" weight="-9.83427555110048e-002"/>
<Con from="20" weight="-2.33407052328900e-001"/>
<Con from="21" weight="9.48499214205441e-002"/>
<Con from="22" weight="1.11991518183962e-001"/>
<Con from="23" weight="-4.69966536872072e-001"/>
<Con from="24" weight="-3.79201366099333e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="26" bias="-1.37609756398189e-
001" normalizationMethod="softmax">
<Con from="14" weight="5.13884105128575e-001"/>
<Con from="15" weight="-1.61860380350807e-002"/>
<Con from="16" weight="3.92061847855509e-001"/>
<Con from="17" weight="1.80699694051358e-001"/>
<Con from="18" weight="-1.71235629654319e-001"/>
<Con from="19" weight="1.21722333305735e-001"/>
<Con from="20" weight="1.56238051933108e-001"/>
<Con from="21" weight="-7.51889693360263e-002"/>
<Con from="22" weight="-1.08934772502915e-001"/>
<Con from="23" weight="5.19212988267187e-001"/>
<Con from="24" weight="3.72422215670243e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralOutputs numberOfOutputs="2">
<NeuralOutput outputNeuron="25">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="Несостоятельность рубца на матке после
МЭ" value="Есть"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
<NeuralOutput outputNeuron="26">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="Несостоятельность рубца на матке после
МЭ" value="Нет"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
</NeuralOutputs>
</NeuralNetwork>
</PMML>
```