

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ,  
ПЕРИНАТОЛОГИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ МЗ РА

**ОВСЕПЯН ЛИЛИТ СОКРАТОВНА**

**РОЛЬ ТРЁХМЕРНОЙ СОНОГРАФИИ  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ЭКСПУЛЬСИИ  
ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛИЗИНГ ВНУТРИМАТОЧНОЙ  
СИСТЕМЫ МИРЕНА**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.00.01 – «Акушерство и гинекология»

Научный руководитель: д.м.н. Тохунц Карине Акоповна,  
профессор кафедры акушерства и  
гинекологии факультета послевузовского  
и непрерывного образования ЕГМУ

**Ереван – 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Современные воззрения на терапевтические аспекты применения Левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы Мирена .....	9
1.2. Возможности ультразвуковой диагностики осложнений, связанных с применением Левоноргестрел-релизинг внутриматочных систем	23
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1. Материал исследования .....	29
2.2. Методы исследования .....	31
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК .....	36
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	50
4.1. Осложнения при применении внутриматочной ЛНГ-РС Мирена в зависимости от нозологической формы заболевания, формы и размеров виртуальной полости матки (в коронарной плоскости при 3D сонографии) .....	51
4.2. Диагностическая точность 3D ультразвуковых признаков в предикции осложнений при применении ЛНГ-РС Мирена .....	70
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	77
ВЫВОДЫ .....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	93

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

ВМК – внутриматочные контрацептивы

ВМС – внутриматочная система

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ДИ – доверительный интервал

ИПП – инфекции, передающиеся половым путем

ЛНГ - РС – левоноргестрел-релизинг внутриматочная система

МГТ – менопаузальная гормонотерапия

МЦ – менструальный цикл

ПМС – предменструальный синдром

РИ – реактивные изменения

РМЖ – рак молочной железы

l – длина полости матки

L – расстояние между трубными углами

S – площадь полости матки

VCI – Volume Contrast Imaging

## ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочная Левоноргестрел-релизинг система (ЛНГ-РС) Мирена в настоящее время успешно используется для лечения менометроррагий, гиперплазии эндометрия и аденомиоза (Bayer, 2007; Abdel-Aleem H., d'Arcangues C., Vogelsong K., Gülmezoglu A.M., 2007; Beatty M.N., Blumenthal P.D., 2009; Gemzell-Danielsson K., Schellschmidt I., Apter D., 2012).

Так же, как и в случае других внутриматочных контрацептивов (ВМК), при применении ЛНГ-РС Мирена возможны осложнения, возникшие в момент введения, в процессе контрацепции и отсроченные – после извлечения ВМК. К наиболее частым осложнениям применения ВМК относят экспульсию, пенетрацию частей ВМК и воспалительные заболевания органов малого таза (Schiesser M., Lapaire O., et al., 2004; Thonneau P., Almont T., et al., 2006; Weissmann-Brenner A., Lerner A., Peleg D., 2007; Westhoff C., 2007; Tepper N.K., Steenland M.W., Gaffield M.E., et al., 2013). Экспульсия ЛНГ-РС Мирена, как правило, происходит при менструации в первые 3 месяца после введения. Симптомы частичной или полной экспульсии включают кровотечения и боли, хотя дислокации или экспульсии ВМК могут не иметь каких-либо клинических проявлений (Vasquez P., Schreiber C.A., 2010; Jacob N.S., Mahnert N., Livingston J.B., et al., 2014; Heinemann K., Reed S., Moehner S., Minh T.D., 2015).

По данным Speroff L, Darney PD (2011), Benacerraf B.R., Shipp T.D., Bromley B (2009), Gemzell-Danielsson K. et al. (2011) частота экспульсий ЛНГ-РС в течение 5 лет составила – от 5,8% до 8,5% по сравнению со спиралью Nova -Т - от 6,7% до 10,6% соответственно. Согласно же данным ВОЗ, экспульсии ЛНГ-РС Мирена отмечены в 5% случаев против 30% при использовании инертных внутриматочных средств (ВМС) и 11,9% – медьсодержащих ВМС.

Экспульсии ЛНГ-РС Мирена, несмотря на более низкую их частоту по сравнению с другими внутриматочными контрацептивами, крайне нежелательны ввиду ее высокой стоимости.

В связи с этим, актуальным является выявление факторов риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена с целью более тщательного отбора пациентов для лечения с ее применением.

В литературе имеются единичные сообщения, посвященные выявлению факторов риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена, в которых предпринята попытка соотнесения вероятности экспульсии и длины полости матки, количества родов, наличия фибромиом, возраста пациенток и уровня гемоглобина, причем, по данным авторов, ни один из этих факторов не являлся фактором риска экспульсии (Тохунц К.А.с соавт., 2015; Kung F., 2011; Mizia K., Ramsay P., 2013; Agacayak E., Tunc S.Y., Icen M.S., et al., 2015).

С развитием ультразвуковых технологий в клиническую практику внедряются методы исследования, позволяющие осуществлять не только раннюю и точную диагностику, но и прогнозировать те или иные осложнения. Трехмерная трансвагинальная эхография является высокоинформативным методом в диагностике патологии полости матки (Benacerraf B.R., Shipp T.D., Bromley B. 2009; Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A. et al., 2011; Marchi N.M., Castro S., Hidalgo M.M., et al., 2012).

Исследование полости матки с помощью трехмерной эхографии позволяет выявлять ее анатомические особенности и деформации, недоступные для визуализации при проведении двухмерной эхографии, что может быть полезным при изучении причин осложнений внутриматочной контрацепции. Оценка полости матки и расположения ВМС во фронтальной проекции считается, по мнению исследователей (Nowitzki K.M., Noimes M.L., Chen B., et al., 2015), наиболее информативной. В работах Гажоновой В.Е. (2005) показано, что трехмерная эхография обладает 100% точностью при оценке ВМК. Правильным положением ВМС считается такое, когда верхний конец ВМС достигает дна матки, а нижний – внутреннего зева или находится выше него на 0,5,-0,7 см. При этом, стержень контрацептива должен проходить вдоль центральной оси полости матки. При смещении его относительно центральной оси вправо или влево диагностируют латеральное отклонение ВМС, причем оценка латерального отклонения возможна только при трехмерной сонографии, т.к. фронтальный срез полости матки позволяет в одной

плоскости одновременно получить изображения как ВМС, так и полости матки (Bahamondes MV et al., 2011).

Поэтому актуальным является поиск новых ультразвуковых признаков рассматриваемой патологии и оценка их информативности. Среди них перспективными могут быть такие относительно малоизученные методы, как трехмерная трансвагинальная сонография в режиме VCI с изучением особенностей эхографической картины различных форм полости матки.

Для снижения доли субъективного фактора в диагностическом поиске в последние годы рядом авторов предпринимаются попытки разработать математические методы количественной оценки информационной значимости различных клинических и эхографических признаков с прогнозированием вероятности возникновения того или иного осложнения, что привело нас к необходимости количественной оценки выявленных эхографических признаков, могущих послужить предикторами экспульсии или дислокации ЛНГ-РС Мирена.

Исходя из вышесказанного, **целью настоящего исследования** явилась разработка эхографических критериев прогнозирования осложнений, в том числе, экспульсии и дислокации, при применении внутриматочной ЛНГ-РС Мирена в терапевтических целях путем оценки формы и размеров полости матки при трехмерной реконструкции полости матки в коронарном сечении.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Представить возможности объемной эхографии в оценке ультразвуковой картины виртуальной полости матки при трехмерной ее реконструкции в коронарном сечении перед введением ЛНГ-РС Мирена.
2. Провести сравнительную характеристику количественных параметров оценки виртуальной полости матки при трехмерной сонографии (длина полости, расстояние между трубными углами, площадь полости матки) у женщин-носительниц и у пациенток с произошедшей экспульсией или дислокацией ЛНГ-РС Мирена при изучаемых нозологиях.

3. Оценить диагностическую ценность объемной эхографии в выявлении факторов риска осложнений при применении ЛНГ-РС Мирена. Определить пороговые значения (cut-off) количественных параметров виртуальной полости матки при трехмерной сонографии, могущих служить предикторами экспульсии.
4. Установить патогномоничные ультразвуковые диагностические критерии, позволяющие прогнозировать риск осложнений при применении внутриматочной ЛНГ-РС Мирена.

### **Научная новизна**

В работе впервые на достаточном клиническом материале разработаны новые критерии анализа эхографических изображений, а также количественные параметры наиболее информативных ультразвуковых признаков виртуальной полости матки, могущие служить предикторами осложнений при терапевтическом применении ЛНГ-РС Мирена, определена их прогностическая ценность.

Впервые оценена диагностическая и прогностическая значимость комплексного анализа качественных и количественных ультразвуковых данных о состоянии полости матки при ее изменениях, вызванных различными патологическими состояниями.

Обосновано, что для эффективной диагностики осложнений и предикции этих осложнений необходимо проводить оценку полости матки в строго коронарном сечении в режиме трехмерной волюметрической реконструкции (VCI plane). Впервые предложено расценивать выявляемые в заданных сечениях деформации полости матки и увеличение расстояния между трубными углами виртуальной полости матки, а также увеличение ее площади как патогномоничные в диагностике осложнений при терапевтическом применении ЛНГ-РС Мирена, на основании чего разработаны новые рекомендации по выбору метода консервативной терапии при выявлении различных форм заболеваний.

## **Практическая значимость**

Практическая значимость работы состоит в реализации стандартизованного усовершенствованного подхода к оценке эхографических маркеров осложнений при терапевтическом применении ЛНГ-РС Мирена. Результаты проведенного исследования способствуют своевременно и с высокой точностью диагностировать возможность возникновения подобных осложнений, а высокая прогностическая значимость анализа количественных параметров эхографических изображений позволит с наибольшей достоверностью определять спектр возможных осложнений и отдавать предпочтение другим методам, что, в конечном итоге, приведет к повышению эффективности лечения таких патологий, как аденомиоз, железистая гиперплазия эндометрия, менометроррагии, получивших в настоящее время широкое распространение, и оптимизировать лечебную тактику при этих заболеваниях.

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Применение новых диагностических технологий, а именно: трехмерного ультразвука в реальном времени, а также мультиплоскостных режимов сканирования позволяет на качественно новом уровне отобразить особенности строения виртуальной полости матки при аденомиозе, рецидивирующих гиперплазиях эндометрия и менометроррагиях и повысить достоверность диагностики этих патологических состояний.
2. Использование математической обработки ультразвукового изображения виртуальной полости матки в режиме VCI plane позволяет получить дополнительные количественные признаки, являющиеся предикторами осложнений при терапевтическом применении ЛНГ-РС Мирена.

Таким образом, усовершенствование подхода к оценке эхографических признаков осложнений при терапевтическом применении ЛНГ-РС Мирена является актуальной задачей гинекологии, способствующей оптимизации терапевтической тактики при аденомиозе, гиперплазиях эндометрия и менометроррагиях.

# ГЛАВА I. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Современные воззрения на терапевтические аспекты применения

### Левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы Мирена

Внутриматочная левоноргестрел-релизинг система (ЛНГ-РС) Мирена в настоящее время успешно используется для лечения меноррагий, гиперплазии эндометрия и аденомиоза. Согласно результатам исследований, ЛНГ-РС Мирена следует рассматривать также в качестве лекарственного средства при меноррагиях, связанных с нарушениями гемостаза [7, 18, 22, 23, 40, 42, 116].

Около 17 млн женщин во всем мире являются носительницами ЛНГ-РС Мирена (ESHRE Capri Workshop group 2010). Количество публикаций по применению ЛНГ-РС Мирена, по данным Pubmed, за последние 10 лет возросло в 3,4 раза, однако, данные систематических ревью и мета-анализов во многом противоречивы.

Внутриматочные контрацептивы (ВМК) являются одними из наиболее эффективных, удобных, обратимых и широко используемых методов предупреждения нежелательной беременности в мире за последние 50 лет [3, 34, 37, 44, 58, 99].

Важнейшим этапом в разработке ВМК стало создание гормонвысвобождающих внутриматочных систем (ВМС — третье поколение ВМК), сочетающих в себе преимущества внутриматочного и гормонального методов контрацепции. В 1976 г. в США появилась первая такая ВМС, получившая название Прогестасерт. Она была изготовлена из этиленвинилацетатного полимера и содержала 38 мг прогестерона. Однако, из-за недостаточной продолжительности контрацептивного и терапевтического действия и повышенного риска развития внематочной беременности, эта ВМС не получила широкого распространения [32].

По данным многочисленных исследований, наиболее эффективной и перспективной является левоноргестрел (ЛНГ) содержащая ВМС, разработанная в 1975 г.

(коммерческое название — Левонора; в России и Армении зарегистрирована под названием Мирена).

Внутриматочная гормональная релизинг-система представляет собой пластиковое Т-образное ВМС с резервуаром диаметром 2,8 мм, содержащим 52 мг левоноргестрела. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, обеспечивающей непрерывное контролируемое высвобождение 20 мкг левоноргестрела в сутки [22].

Левоноргестрел — синтетический гестаген из группы 19-норстероидов, является самым активным из известных гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектами и слабыми андрогенными свойствами. Левоноргестрел, поступающий из резервуара ЛНГ-ВМС, попадает в полость матки, а затем через сеть капилляров в базальном слое эндометрия мигрирует в системный кровоток и органы-мишени, но его доза настолько мала, что возможность появления системных побочных реакций минимальна. Уже через 15 минут после введения ВМС, ЛНГ можно определить в плазме крови, где он взаимодействует с белком, связывающим половые стероиды, сродство которого к ЛНГ выше, чем к эндогенным стероидам [22, 38, 39].

ЛНГ - ВМС можно вводить в любое время менструального цикла (МЦ), а также после искусственного аборта в I триместре (сразу после операции) при отсутствии инфицирования. После родов ВМС рекомендуют вводить не ранее, чем через 6 недель. Рутинно первый контрольный осмотр проводят через 1 месяц, затем через 3 месяца и далее 1 раз в год [25].

Выраженный контрацептивный эффект ЛНГ-ВМС определяется несколькими механизмами: изменением структуры эндометрия, нарушением функции сперматозоидов, изменением вязкости и химических свойств цервикальной слизи, нарушением перистальтики маточных труб, снижением гипоталамо-гипофизарной функции (слабовыраженное торможение секреции лютеинизирующего гормона, изменения процесса овуляции и функции жёлтого тела). ЛНГ-ВМС оказывает также многогранное действие на эндометрий, включающее: торможение пролиферативных процессов, подавление митотической активности клеток эндометрия и миометрия, децидуоподобную реакцию стромы, утолщение и фиброз стенок сосудов, тромбоз

капилляров, снижение васкуляризации и количества сосудов, развитие атрофических процессов и аменореи. Железы эндометрия уменьшаются в размерах, атрофируются, строма становится отечной. Иногда возникает воспалительная реакция, инфильтрация лейкоцитами, некроз стромы эндометрия. Через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС в эндометрии определяется значительное уменьшение концентрации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [14], чем во многом и обусловлен контрацептивный эффект Мирены, а также наступление аменореи [36]. Как известно, одним из факторов, опосредствующих митотический эффект эстрогенов на эндометрий, является инсулинподобный фактор роста-1. В экспериментальном исследовании показано, что на фоне применения ЛНГ-ВМС в эндометрии повышается продукция белка, связывающего указанный ростовой фактор, что способствует подавлению стимулирующего влияния эстрогенов на митотическую активность эндометрия [31].

В настоящее время все ещё обсуждается роль изменений цервикальной слизи в контрацептивном эффекте ЛНГ-ВМС. Некоторые исследователи отмечают, что на фоне применения ЛНГ-ВМС снижается продукция слизи в цервикальном канале [29]. Они отметили увеличение вязкости шейной слизи за счет повышения её плотности, что затрудняет прохождение в полость матки не только сперматозоидов, но и патогенных микроорганизмов. Однако, предполагается, что влияние ЛНГ на цервикальную слизь не является его главным контрацептивным эффектом, хотя снижение её количества и изменения структуры вполне могут затруднять прохождение сперматозоидов в полость матки. В литературе имеются указания, что ЛНГ и его производные могут оказывать прямое воздействие на сперматозоиды путем подавления их функциональной активности. Значительное подавление функции эндометрия также может способствовать нарушению миграции сперматозоидов в маточные трубы. Большое число исследований было посвящено влиянию ЛНГ-ВМС на процессы овуляции. Многие исследователи считают, что на фоне ЛНГ-ВМС овуляторная функция яичников не подавляется. На протяжении первого года применения ЛНГ-ВМС до 78,5 % МЦ были овуляторными, и лишь в небольшом проценте случаев отмечается торможение процессов овуляции с последующим развитием неполноценной лютеиновой фазы [8]. По мнению тех же

авторов, аменорея, наступающая в результате использования ЛНГ-ВМС, обусловлена не подавлением функции яичников, а реакцией эндометрия на локальное действие ЛНГ.

Другие авторы считают, что изменения в гипоталамо-гипофизарной системе при применении ЛНГ-ВМС незначительны, а циклическая функция яичников сохраняется вне зависимости от наличия или отсутствия менструальных кровотечений [23]. Таким образом, главную роль в предупреждении беременности при применении ЛНГ-ВМС играет не подавление овуляции, а изменение морфологии и функции эндометрия в результате локального воздействия ЛНГ.

По данным многочисленных исследований, высокая контрацептивная эффективность ЛНГ-ВМС (индекс Перля – 0–0,3) сравнима с таковой при хирургической стерилизации, но при этом контрацептивное действие Мирены полностью обратимо. После удаления Мирены фертильность женщины восстанавливается достаточно быстро: в течение года частота запланированных беременностей достигает 79,1 – 96,4 %. Состояние эндометрия восстанавливается через 1–3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС, МЦ нормализуется в течение 30 дней [40,116].

ЛНГ-ВМС в значительной большей мере предохраняет от внематочной беременности, чем другие ВМС. По результатам европейского многоцентрового исследования, частота внематочной беременности на 100 женщин-лет составила 0,2 для Мирены и 2,5 для Nova-T [11].

Однако следует отметить, что кроме контрацептивного эффекта, у ЛНГ-ВМС имеется также и неконтрацептивный, лечебный эффект.

К неконтрацептивным эффектам ЛНГ-ВМС относят прямое влияние на очаги аденомиоза, обусловленное снижением уровня простагландинов и факторов фибринолитической активности в эндометрии, уменьшением степени васкуляризации, торможением пролиферативных процессов и гипотрофией эктопического эндометрия [8, 32]. Препарат оказывает местное воздействие на эндометрий, что обеспечивает лечебный эффект при дисменорее и гиперполименорее даже выше, чем при гистероскопической абляции эндометрия. Мирена способствует уменьшению размеров миомы, а также может

применяться в комплексной заместительной гормональной терапии в перименопаузальном период [8,12,121].

Имеются данные о лечебном эффекте Мирены при ректовагинальном эндометриозе [8, 47, 97, 108]. Через 3 месяца после введения у больных исчезли проявления дисменореи и уменьшилась выраженность диспареунии. По данным трансректальной ультрасонографии, к 12-му месяцу лечения несколько уменьшились размеры очагов эндометриоза в области ректовагинальной перегородки [45, 46, 106]. Авторы связали этот эффект с непосредственным действием ЛНГ на рецепторном уровне.

Аденомиоз, характеризующийся присутствием эндометриальных желез в миометрии, является одной из основных причин меноррагии и дисменореи, наблюдающихся у 65 % женщин с аденомиозом и существенно ухудшающих качество жизни [1, 43]. Резекция эндометрия и абляция могут улучшить симптомы меноррагии, но часто неэффективны в лечении дисменореи. Поэтому часто гистерэктомия является терапевтическим лечением для пациентов с аденомиозом. Вместе с тем, следует указать, что гистерэктомия неприемлема для больных, желающих сохранить фертильность.

В настоящее время доказана также эффективность ЛНГ-ВМС в уменьшении менструальной кровопотери и облегчении дисменореи [19, 23, 40]. Вместе с тем, проблемы связанные с ее введением, экспульсии и дислокации ВМС наиболее часто встречаются именно в группе больных с тяжелым аденомиозом, что обусловлено увеличением матки, расширением ее полости, выраженным загибом матки кпереди или кзади, с большой частотой наблюдающихся при аденомиозе. И именно у этих пациентов введение Мирены часто затруднено и неправильное ее положение в полости матки становится причиной экспульсии при обильных менструациях [20, 21, 24, 29].

Хотя в противопоказаниях ЛНГ-ВМС нет данных о размерах матки, все ВМС рекомендуются вставлять в матки с длиной полости 6 – 9 см [17, 20].

В литературе имеются единичные описания оценки эффективности Мирены у пациентов с симптоматическим аденомиозом со значительным увеличением объема матки. В исследовании Dong Soo Park (2015), описано значительное уменьшение

симптомов дисменореи и менометроррагии, несмотря на большой средний объем матки - 253,5 мл, значительно превышающий показатели, приведенные в исследованиях других авторов (от 113 мл до 156 мл) [13, 33, 35, 39].

Данные об эффективности ЛНГ–ВМС в уменьшении объема матки приводятся в исследованиях Cho et al. (2008) и Sheng et al. (2009) [35, 97]. Однако, следует указать, что данные эффективности ЛНГ – ВМС в уменьшении объема матки при аденомиозе противоречивы. В работе Bragheto et al. (2007), который использовал МРТ для мониторинга эффективности ЛНГ–ВМС в лечении аденомиоза, отмечается значительное уменьшение толщины зоны соединения миометрия с эндометрием (junctional-zone) без существенного снижения среднего объема матки. Интересным является факт, что нет значительной разницы в объеме матки в группе пациенток с экспульсией Мирены и в контрольной группе [29].

Следующим показанием к терапевтическому применению Мирены является предменструальный синдром (ПМС). По данным ВОЗ (2005), клинические проявления ПМС (раздражительность, снижение трудоспособности, слабость, вздутие живота, отеки нижних конечностей и др.) исчезли у 21,5 % женщин к шестому месяцу, а у 36,9 % – к двенадцатому месяцу применения ЛНГ-ВМС. Исчезновение или значительное ослабление болевых ощущений отмечено у 20,0 % пациенток с первичной дисменореей к шестому месяцу контрацепции и у 35,4 % – к двенадцатому месяцу [9].

Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) с ЛНГ-ВМС способствует значительному снижению выраженности симптомов климактерического синдрома и регрессу гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах. По данным ВОЗ (2012), отмечено значительное ослабление вегетососудистых (92%) и психоневрологических (85%) расстройств у женщин с климактерическим синдромом в пременопаузе через 6 месяцев применения МГТ с Миреной в качестве гестагенного компонента [121]. Применение ЛНГ-ВМС в дополнение к эстрогену в составе МГТ у пациенток в перименопаузе подавляет пролиферацию эндометрия, способствует развитию аменореи и позволяет избежать побочной вазомоторной симптоматики. Через 60 месяцев применения ЛНГ-ВМС у женщин в перименопаузе не обнаруживается

гиперплазии эндометрия. Через 12 месяцев аменорея развивается у 54,4 % пациенток, а к концу исследования - у 92,7 % [12].

Одним из основных показаний к терапевтическому применению Мирены является тяжелое менструальное кровотечение, или меноррагия. Меноррагия субъективно определяется как «жалобы на большую кровопотерю во время менструальных циклов, которое происходит в течение нескольких последовательных циклов» и объективно определяется как менструальная кровопотеря более 80 мл на цикл, которая приводит к анемии (уровень гемоглобина < 10 г/дл). Хотя хирургическое лечение широко применяется в лечении меноррагий, роль матки как «регулятора и контролера» важных физиологических функций, источника энергии и жизненной силы, источника молодости и привлекательности, до сих пор не оспорена [4]. Этим обусловлена современная тенденция сохранения органа при выборе метода лечения. Для женщин, которые желают сохранить матку, лечение ЛНГ–ВМС может быть одним из лучших вариантов [34, 54]. Согласно данным авторов, ЛНГ-ВМС является эффективным и приемлемым средством также для лечения дисфункциональных маточных кровотечений: при ее применении менструальный цикл нормализуется в 40,4% случаев в первые 3 месяца; в 50,9% - в конце первого года. 8,8% женщин отмечают олигоменорею и 12,3% - аменорею [34].

Интересные данные приведены в рандомизированном проспективном исследовании по сравнению эффективности ЛНГ–ВМС и резекции эндометрия на количество менструальной кровопотери, удовлетворенность пациентов и качество жизни, в которое были включены семьдесят женщин в пременопаузе с дисфункциональными маточными кровотечениями. Периодические меноррагии наблюдались в течение 12 месяцев у четырех женщин в группе ЛНГ–ВМС (в том числе, у двух с частичной экспульсией устройства) и у трех женщин в группе резекции. По сравнению с исходными значениями, к концу 1 года кровопотеря уменьшилась на 79% в первой группе и 89% - во второй. Аменорея или гипоменорея к концу первого года отмечалась у 65% женщин с ВМС по сравнению с 71% из группы резекции. Степень удовлетворенности лечением была высокой в обеих группах (85% женщин в группе ЛНГ–ВМС и 94% - в группе резекции). Связанное со здоровьем качество восприятия жизни существенно не отличалось в двух

группах лечения. Согласно данному исследованию, ЛНГ–ВМС является методом выбора в лечении дисфункциональных маточных кровотечений, эффективность которого сопоставима с аблацией эндометрия [26].

Имеются также данные относительно применения ЛНГ–ВМС для лечения миом матки. В настоящее время проводится систематический обзор с целью определения эффективности и безопасности применения левоноргестрел-релизинг внутриматочных систем для лечения женщин с симптоматической лейомиомой матки в пременопаузе. Согласно данным многоцентровых исследований, левоноргестрел-релизинг системы (ЛНГ-РС) уменьшают объем матки и толщину эндометрия, значительно уменьшают менструальную кровопотерю, а также повышают в крови уровни гемоглобина и ферритина, а также уровень гематокрита. Однако, нет никаких доказательств относительно уменьшения объема лейомиомы. Частота экспульсий при миомах коррелировала с размерами миомы (была низкой при размерах менее 3 см), и не зависела от ее локализации. Результаты данного систематического обзора показывают, что внутриматочные левоноргестрел-релизинг системы могут быть эффективным и безопасным методом лечения симптоматической лейомиомы матки у женщин в пременопаузе при размерах миомы менее 3 см [48, 63]. Эти данные согласуются с данными Socolov D. с соавт. (2011), показывающими, что ЛНГ- ВМС является эффективной в борьбе с тяжелыми меноррагиями и/или частыми нерегулярными маточными кровотечениями, связанными с наличием миомы, однако она не оказывает существенного влияния на размер опухоли [ 101, 106].

Имеются также опасения, что применение ЛНГ – ВМС у женщин с миомой матки может повысить риск кровотечений или экспульсий. Из 202 статей, найденных в процессе поиска в базе данных, выделено 11 исследований, которые были посвящены данной теме. Данные 10 из 11 исследований показывают, что использование ЛНГ- РС у женщин с миомами матки не увеличивает риск менструальных кровотечений, а результаты всех 11 исследований показали, что среди женщин, которые продолжали использовать ЛНГ - ВМС до конца периода исследования, менструальная кровопотеря уменьшилась [11, 15, 23, 24, 30, 34, 35, 45, 47, 52, 56]. У них же отмечалось повышение

сывороточных уровней гемоглобина, гематокрита и ферритина. В некоторых исследованиях было показано развитие нерегулярных кровотечений на фоне применения ЛНГ–ВМС. Данные двух когортных исследований показали, что частота экспульсии ЛНГ–ВМС среди женщин с миомами матки была выше (11%), чем среди женщин без миомы матки (3%) [30, 34]. Однако, в одном исследовании различие не было статистически значимым, а в другом оценка статистической значимости не была проведена. В шести проспективных исследованиях показано, что частота экспульсии ВМС среди женщин с миомами матки колеблется от 0 до 20 [61, 67, 69, 72, 75, 85].

На основании анализа данных всех исследований показано, что у большинства женщин с миомами матки после введения ЛНГ–ВМС имеет место уменьшение менструальной кровопотери и повышение показателей сывороточного гемоглобина, гематокрита и ферритина. Однако при использовании ЛНГ-ВМС у женщин с миомами показатели экспульсий были выше, чем без миом [28].

Обзор существующей литературы показывает, что у женщин с миомами матки, с или без меноррагии, высокая контрацептивная эффективность ЛНГ–ВМС остается неизменной. У таких женщин ЛНГ–ВМС снижает частоту менструальной кровопотери и, вероятно, уменьшает интенсивность менструальной боли. Тем не менее, использование ЛНГ–ВМС не уменьшает средние размеры матки или миом. У женщин с миомами матки и меноррагиями, частота экспульсий ЛНГ–ВМС несколько выше, чем у женщин без миом матки, несмотря на то, что результаты показывают, что ЛНГ - ВМС является альтернативной терапевтической опцией для определенных женщин с менструальными симптомами, связанными с миомами матки. *Вопрос остается открытым в отношении полезности рутинной предварительной ультразвуковой оценки полости матки, а также введения ЛНГ – ВМС под ультразвуковым контролем.*

Пациенткам с гормонально-зависимым раком молочной железы (РМЖ) в качестве адъювантной терапии часто назначают тамоксифен. Тамоксифен снижает риск рецидива рака молочной железы у женщин с эстроген рецептор-положительным раком молочной железы. К сожалению, в результате эстрогеноподобного действия препарата могут развиваться полипы эндометрия, миома, гиперплазия и даже рак эндометрия. Было

проведено рандомизированное контрольное исследование у женщин в постменопаузе, не менее года получавших адъювантную терапию тамоксифеном по поводу РМЖ. Части женщин на год вводили ЛНГ-ВМС. По результатам изучения биопсий эндометрия был сделан вывод, что ЛНГ-ВМС оказывает на него защитное действие и вызывает выраженную атрофию эндометрия [38].

При изучении базы данных Кокрайновской библиотеки до конца октября 2015 г. с критериями выбора рандомизированных контролируемых клинических испытаний у женщин с раком молочной железы, применяющих тамоксифен и ЛНГ-ВМС, по сравнению с группой женщин, принимающих тамоксифен без ЛНГ-ВМС, были выбраны 4 рандомизированных контролируемых исследования с участием 543 женщин. В группе пользователей тамоксифена и ЛНГ-ВМС отмечалось снижение частоты полипов и гиперплазии эндометрия [38, 124, 125].

Тем не менее следует отметить, что ни одно из исследований не были достаточно репрезентативным, чтобы доказать эффективность применения ЛНГ-ВМС в значительном снижении заболеваемости раком эндометрия в группе принимающих тамоксифен. Следует отметить, что через 12 месяцев в целевых группах отмечалось больше аномальных маточных кровотечений, чем в группе контроля, а через 24 месяца наблюдения частота аномальных вагинальных кровотечений снижалась. По истечении 60 месяцев наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая аномальных маточных кровотечений в обеих группах. Частота миом матки ( $n=13$ ), рецидива рака молочной железы ( $n=18$ ), и смертности от онкологических заболеваний ( $n=16$ ) была одинаково низкой в обеих группах. Таким образом, согласно данным обзора, ЛНГ-ВМС снижает заболеваемость доброкачественными полипами и гиперплазией эндометрия у женщин с раком молочной железы, принимающих тамоксифен [38,102]. Согласно данным Dominik S et al. (2015) ЛНГ-РС предотвращает рак эндометрия у этих женщин или влияет на риск рецидива рака молочной железы. Однако, для подтверждения этих данных следует провести более крупное рандомизированное исследование, причем ЛНГ-ВМС должна быть введена перед началом лечения тамоксифеном. Для оценки влияния ЛНГ-ВМС на

снижение частоты рака эндометрия, как отмечают некоторые авторы, также необходимы крупномасштабные исследования [62, 65].

Частота использования ЛНГ–РС в течение последних трех десятилетий неуклонно возрастает. На сегодняшний день, имеется огромный материал об их долгосрочной эффективности. Данные относительно влияния на заболеваемость различными формами рака у женщин при использовании ЛНГ–РС противоречивы.

Согласно данным Финского регистра раковых заболеваний, с целью выявления связи между пременопаузальным использованием ЛНГ–РС и аденокарциномой эндометрия, в данном регистре были зарегистрированы все финские женщины в возрасте 30-49 лет, которым в 1994 - 2007 для лечения меноррагии была введена ЛНГ–С (n = 93843) [122]. Частота заболеваемости раком эндометрия среди женщин с ЛНГ–ВМС сравнивалась с таковой в общей популяции. В общей сложности, в группе пользователей ЛНГ–ВМС было обнаружено 2781 случаев рака. Стандартизированный коэффициент заболеваемости для аденокарциномы эндометрия составляет 0,50 после первого введения ЛНГ-РС и 0,25 после двух. Стандартизированный коэффициент заболеваемости раком яичников был 0,60 (95% ДИ 0,45-0,76; 59 выявленных по сравнению с 99 ожидаемых случаев), рака поджелудочной железы 0,50 (95% ДИ 0,28-0,81; 15 выявленных по сравнению с 30 ожидаемых случаев), рака легкого 0,68 (95% ДИ 0,49-0,91; 43 выявленных по сравнению с 63 ожидаемых случаев). Стандартизированный коэффициент заболеваемости раком молочной железы среди всех пользователей внутриматочной системы ЛНГ-РС - 1,19 (95% ДИ 1,13-1,25; 1542 наблюдаемых по сравнению с 1292 ожидаемых случаев). Таким образом, согласно данным финского регистра заболеваемости раком, использование ЛНГ–ВМС для лечения меноррагии в пременопаузальном возрасте было ассоциировано с более низкой частотой рака эндометрия, яичников, поджелудочной железы, и рака легких, чем ожидалось и с более высокой, чем ожидалось, заболеваемостью раком молочной железы. Самый высокий риск был констатирован в группе женщин, которым ЛНГ–РС ставилась, по крайней мере, два раза. В отличие от предыдущих исследований, результаты данного

исследования показывают, что внутриматочное введение левоноргестрела связано не только с повышенным риском развития очагового рака молочной железы, но и повышением риска рака протоков железы [102, 123].

Несмотря на многообразие ЛНГ–ВМС, данные доказательной медицины получены, в основном, относительно Mirena® (Байер). Согласно этим данным, риск развития рака эндометрия у пользователей Мирены снижается на 50% по сравнению с общим риском для населения в целом. В меньшей степени, но ЛНГ–ВМС снижает риск плоскоклеточного рака шейки и аденокарциномы, а также яичников, поджелудочной железы и рака легких. В одном исследовании установлено, что Mirena® повышает риск рака молочной железы на 20%, однако ряд других исследований не подтверждают эти данные [23]. В последние десятилетия ввиду возросшей частоты инсулинорезистентности и ожирения и возникновения гормонозависимых карцином в более раннем возрасте, широкое применение ЛНГ – ВМС может стать особенно важным компонентом первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин. Как пациенты с ожирением, так и с избыточным весом являются идеальными кандидатами для применения ЛНГ-РС [24].

По данным крупномасштабных исследований с 5-летней длительностью наблюдения, ЛНГ-ВМС не оказывает негативного влияния на липидный спектр, показатели артериального давления и массу тела, не ухудшает метаболический контроль и не вызывает инсулинорезистентности. Небольшое количество ЛНГ, поступающее в кровь из ВМС, не влияет на метаболизм глюкозы [30].

В рекомендациях ВОЗ «Критерии применения контрацептивов» (2005) и Королевского общества акушеров и гинекологов Великобритании (RCOG) по планированию семьи и контрацепции (2016) представлен список противопоказаний к применению левоноргестрелсодержащих спиралей [72]. Состояния, которые доказанно или теоретически могут быть опасными при использовании ЛНГ–ВМС: послеродовой период (48 часов – 4 недели ввиду высокого риска экспульсии системы), тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, доброкачественная трофобластическая болезнь (пузырный занос), рак груди в анамнезе, по крайней мере в

течение 5 лет после лечения, рак яичников, очень высокая вероятность заболеваний, передающихся половым путем, например, хламидиоза, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД (кроме случаев успешной антиретровирусной терапии), активное заболевание печени (острый вирусный гепатит, тяжелый декомпенсированный цирроз, доброкачественные или злокачественные опухоли печени).

Абсолютными противопоказаниями для применения ЛНГ–ВМС, согласно тем же рекомендациям, являются: беременность, послеродовой сепсис, состояние непосредственно после септического аборта, вагинальное кровотечение неизвестной природы до обследования, хорионэпителиома, рак шейки матки (до лечения), активное заболевание печени (острый вирусный гепатит, тяжелый декомпенсированный цирроз, доброкачественные или злокачественные опухоли печени), активный или недавно перенесенный рак груди (гормонально-чувствительная опухоль), рак эндометрия, деформация полости матки миомами, или анатомические аномалии строения, текущее воспалительное заболевание органов малого таза, текущий гнойный цервицит, хламидийная инфекция, или гонорея, туберкулез женской половой системы [84].

Самый распространенный побочный эффект ЛНГ–ВМС, развивающийся в первые 3 месяца применения, – ациклические скудные кровянистые выделения и нерегулярный МЦ. Характерно, что при сравнении ЛНГ–ВМС с ВМС Nova-T, эти явления в первые 2 месяца были значительно более выраженными при применении ЛНГ-ВМС, через 3-4 месяца различия между ВМС исчезали, а через 5 месяцев количество дней менструальных и ациклических кровотечений в группе ЛНГ–ВМС стало значительно меньшими, чем при использовании Nova-T [11, 15, 49, 50, 51, 59, 76, 78, 81, 100]. По данным этих же авторов, более чем у 10 % женщин через 5 месяцев после введения ЛНГ–ВМС наступает аменорея, обусловленная атрофией эндометрия вследствие местного воздействия ЛНГ, но не нарушением функции яичников.

Примечательно, что многие авторы считают неприемлемым использование термина “аменорея” для обозначения отсутствия менструаций на фоне использования ЛНГ–ВМС,

так как в данном случае это явление не является патологическим и может расцениваться как лечебный эффект данного метода контрацепции [47, 73].

Среди побочных действий ЛНГ–ВМС отмечено, что в течение первых месяцев после введения системы у пациенток возникают симптомы депрессии, что может быть связано с низкой концентрацией эстрадиола в плазме крови [15, 53, 68, 73]. Головная боль на фоне применения ЛНГ–ВМС наблюдается у 5–10 % женщин. Как правило, она исчезает через 2–3 месяца и не требует специального лечения. Иногда отмечается нагрубание молочных желез, преимущественно у пациенток с высокой концентрацией эстрадиола в плазме крови или при наличии неовулировавшего фолликула. На фоне использования ЛНГ–ВМС могут возникать функциональные кисты яичников, однако обычно они подвергаются обратному развитию без лечения и не являются показанием для удаления ВМС [84].

Так же, как и в случае других внутриматочных контрацептивов (ВМК), при применении Мирены возможны осложнения, возникшие в момент введения, в процессе контрацепции и отсроченные – после извлечения ВМК.

К наиболее частым осложнениям применения ВМК относят экспульсию, пенетрацию частей ВМК и воспалительные заболевания органов малого таза [96, 107, 109, 111, 114, 115, 117, 118, 123, 124].

Итак, анализ данных литературы свидетельствует, что ЛНГ-ВМС является не только эффективным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин репродуктивного возраста и фертильных женщин с овуляторным менструальным циклом в пременопаузе, но и эффективным средством лечения целого ряда распространенных гинекологических заболеваний.

Наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии и молочных железах, при эндометриозе, миоме матки, а также при дисменорее и ПМС [11, 101, 103, 104]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ЛНГ–ВМС является эффективным, экономически выгодным методом лечения, снижающим менструальную кровопотерю, улучшающим показатели гемоглобина и сывороточного железа.

## **1.2. Возможности ультразвуковой диагностики осложнений, связанных с применением Левоноргестрел-релизинг внутриматочных систем**

В связи с расширением показаний к терапевтическому применению внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ЛНГ-РС) Мирена, частота ее использования в последние годы значительно возросла. Как уже было указано, в настоящее время носительницами ЛНГ-РС являются около 17 млн. женщин во всем мире (ESHRE Capri Workshop group 2010) [42].

Экспульсия Мирены, как правило, происходит при менструации в первые 3 месяца после введения. Симптомы частичной или полной экспульсии включают кровотечения и боли, хотя дислокации или экспульсии ВМК могут не иметь каких-либо клинических проявлений [55, 61, 114, ]. Несмотря на большое количество публикаций по применению Мирены (возросшее, по данным Pubmed, за последние 10 лет в 3,4 раза), данные литературы относительно осложнений при использовании Мирены, весьма противоречивы, а исследования, посвященные возможности их предикции единичны.

Так, по данным Speroff L., et al, (2011) частота экспульсий ЛНГ-ВМС в течение 5 лет составила – от 5.8% до 8,5% по сравнению со спиралью Nova -Т - от 6.7% до 10,6% соответственно [105].

Согласно же данным ВОЗ, экспульсии Мирены отмечены в 5% случаев против 30% при использовании инертных внутриматочных средств (ВМС) и 11,9% – медьсодержащих ВМС [121].

Экспульсии Мирены, несмотря на более низкую их частоту по сравнению с другими внутриматочными контрацептивами, крайне нежелательны ввиду риска нежелательной беременности и высокой стоимости ВМС [56,57].

В связи с этим, актуальным является выявление факторов риска экспульсии ЛНГ-ВМС с целью более тщательного отбора пациентов для лечения с ее применением.

Экспульсия, как правило, имеет место в течении первых 12 месяцев после введения, хотя описаны экспульсии и после 5 лет введения. Следует отметить, что у подростков отмечалась более высокая частота экспульсий, чем у взрослых [60, 89].

Согласно данным Hubacher (2007), частота экспульсии выше у нерожавших, чем у рожавших женщин, хотя другие авторы указывают на минимальную разницу [58, 59, 62]. В мультицентровом исследовании ВОЗ (2005) было доказано, что частота экспульсии ассоциировалась с профессиональным уровнем специалиста, введившего ВМС [9, 92]. Наиболее высокая частота экспульсий была отмечено в группе женщин, со второй попыткой введения ВМС, сразу после экспульсии первой с частотой экспульсии в течении года 31,4 % [60, 61].

Согласно одной из гипотез, причиной экспульсии может быть длина полости матки, ввиду чего многие авторы не рекомендуют введение ВМС при длине полости матки от наружного зева до дна матки 6.0 см и менее и тем, у кого она более 9.5 см [25, 27, 66, 98, 123]. Вместе с тем, Venacerraf V.R. et al. не нашли ассоциации между длиной полости матки, длиной вводимой ВМС, и частотой экспульсий [25]. Поэтому возможная ассоциация длины полости матки и риска экспульсии ВМС остается не доказанной. Следует также отметить, что ввиду того, что длина ТСu-380 ВМС – 3,6 см, а ЛНГ-РС 3,2 см, ассоциация между частотой экспульсии и длиной полости матки может быть различной для этих двух типов ВМС.

Еще в 1995 г. в работе Bahamondes et al., была проведена корреляция между длиной полости матки и частотой экспульсии со сравнительной оценкой между носителями ТСu-380А ВМС и ЛНГ-РС. При экспульсии полость матки была короче 3,2 см у 2 носительниц, и 3,2 см и более - у 87, и фактически данные исследования не подтвердили гипотезу об ассоциации между длиной полости матки и риском экспульсии ВМС [20].

В своей работе Canteiro попытался выявить зависимость между длиной полости матки, длиной ВМС и частотой экспульсий, и доказать необходимость создания коротких ВМС для нерожавших женщин с целью уменьшения частоты экспульсий, так как, согласно его данным, полость матки при 3D реконструкции у нерожавших женщин короче, чем у рожавших [31]. Однако из результатов исследования следовало, что эта разница в длине полости матки незначительна и возможно не имеет клинического значения, а для доказательства необходимости создания коротких ВМС для нерожавших необходимы более широкие исследования. Многие авторы также сходятся во мнении,

что длина полости матки, естественно не может быть главной причиной высокой частоты экспульсии ВМС среди нерожавших женщин [79].

Другие факторы риска повышения экспульсии ВМС, такие как повышенная сократимость матки, сложности при введении ВМС или неправильное введение ВМС (не в область дна матки), по данным авторов, также неоднозначны [33, 69].

Согласно данным последних исследований, в которых была проведена оценка частоты и факторов риска спонтанных экспульсий ЛНГ-РС, частота спонтанных экспульсий составляет 9,6 %. Она оказалась намного выше в группе пациенток с аденомиозом, (9,1 %), или лейомиомой матки (14,5 %), чем в группе женщин с нормальной маткой (3,6 %). У женщин с обильными менструальными кровотечениями и дисменореей также отмечается более высокая частота экспульсий [20, 120].

Согласно данным другого исследования, проведенного в США с июля 2000 по июнь 2002 года, в которое были включены в общей сложности 509 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, которым ЛНГ-РС была введена после первой (488 / 506 - 95,9%) или второй (18 / 20 - 90%) попытки, экспульсия произошла у 4,5%, а 3,8% отказались от дальнейшего использования ВМС в связи с проблемами с менструальным циклом. Большинство женщин, использующих ЛНГ-РС (84,5%) были удовлетворены ее результатами [30, 74, 112].

В литературе имеются единичные сообщения, посвященные выявлению факторов риска экспульсии ЛНГ- ВМС.

Разные авторы пытались выявить связь между экспульсиями и молодым возрастом, обильными менструациями, дисменореей, количеством родов, наличием фибромиом, уровнем гемоглобина, но доказательств в пользу этих предположений получено не было [10, 14, 69, 75, 80, 83].

С развитием ультразвуковых технологий в последние годы в клиническую практику внедряются методы исследования, позволяющие осуществлять не только раннюю и точную диагностику, но и прогнозировать те или иные осложнения. К таким методам

относится трехмерная трансвагинальная эхография, являющаяся высокоинформативным методом в диагностике патологии полости матки.

Исследование полости матки с помощью трехмерной эхографии позволяет выявлять ее анатомические особенности и деформации, недоступные для визуализации при проведении двухмерной эхографии, что может быть полезным при изучении причин осложнений внутриматочной контрацепции. Оценка полости матки и расположения в ней ВМС во фронтальной проекции считается, по мнению исследователей, наиболее информативной [4, 7, 8, 25, 43, 77, 82, 86, 88, 90, 91, 110].

В работах Гажоновой В.Е. (2005) показано, что трехмерная эхография обладает 100% точностью при оценке ВМК [4]. Правильным положением ВМС считается такое, когда верхний конец ВМС достигает дна матки, а нижний – внутреннего зева или находится выше него на 0,5 - 0,7 см. При этом, стержень контрацептива должен проходить вдоль центральной оси полости матки. При смещении его относительно центральной оси вправо или влево диагностируют латеральное отклонение ВМС, причем оценка латерального отклонения возможна только при трехмерной сонографии, т.к. фронтальный срез полости матки позволяет в одной плоскости одновременно получить изображения как ВМС, так и полости матки [4, 70, 93, 94]. По данным В.Р. Venacerraf et al. (2009), трехмерное ультразвуковое исследование позволяет более точно диагностировать неправильное положение ВМС в полости матки, в частности неполную перфорацию боковой стенки поперечной перекладиной контрацептива. Однако, авторы ограничиваются подробным описанием возможных осложнений и приводят случаи неправильного расположения контрацептива в полости матки без описания ультразвуковых признаков, которые могут служить предикторами этих осложнений [25, 64, 66, 95].

Поэтому актуальным является поиск новых ультразвуковых признаков рассматриваемой патологии и оценка их информативности. Среди них перспективными могут быть такие относительно малоизученные методы как трехмерная трансвагинальная сонография в режиме VCI с изучением особенностей эхографической картины различных форм полости матки. Для снижения доли субъективного фактора в

диагностическом поиске в последние годы рядом авторов предпринимаются попытки разработать математические методы количественной оценки информационной значимости различных клинических и эхографических признаков прогнозирования вероятности возникновения того или иного осложнения.

В 2014 г. появились сообщения по применению нового мягкого внутриматочного устройства FibroPlant-LNG (от фирмы Contrel), который закрепляется на дне матки, а не фиксируется самой пластиковой конструкцией. FibroPlant-LNG выделяет 14 микрограммов левоноргестрела в сутки, может использоваться по крайней мере 3 года и рекомендуется больным с экспульсиями в анамнезе. Следовательно, актуальность выявления факторов риска экспульсии ВМС еще более возрастает ввиду необходимости выбора типа ЛНГ – ВМС. Аналогично Мирене, FibroPlant-LNG также применяется при меноррагиях.

Так, Wildemeersch D, et al (2014) сообщили о введении FibroPlant-LNG четырнадцати пременопаузальным женщинам в возрасте от 39 до 48 лет для лечения меноррагий. Женщины находились под наблюдением в течение 12 месяцев после введения ВМС. Все женщины, кроме одной, отмечали значительное уменьшение кровотечения. У двух женщин лечение было прервано, несмотря на уменьшение кровотечения, в связи с наличием большого полипа эндометрия и субмукозной миомы матки. У остальных 12 пациентов уменьшение кровотечения отмечалось уже после одного месяца лечения с последующим прогрессирующим уменьшением менструального кровотечения в течение ближайших нескольких месяцев. Во всех случаях экспульсии ВМС не отмечалось [119].

Частота возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза при использовании ЛНГ-ВМС невелика. ЛНГ-ВМС даже обладает защитным действием в отношении этой патологии, что расширяет показания к применению ЛНГ-ВМС [71, 87]. Возникновение инфекционных осложнений возможно на 20-й день после введения любого ВМК, чаще в результате инфицирования половых путей хламидиями и другими микроорганизмами перед введением ВМК. Поэтому для профилактики этого осложнения

необходимо предварительное обследование на ИППП, особенно женщин моложе 25 лет и тех, кто недавно сменил партнера [41].

Всемирная Организация Здравоохранения не рекомендует введение ВМС сразу же после родов, так как в этом случае риск экспульсии повышается.

Таким образом, несмотря на то, что в настоящее время общепризнано, что ЛНГ-ВМС не только являются высокоэффективным и обратимым методом контрацепции для женщин всех возрастных групп, но и обладают рядом лечебных свойств при многих гинекологических заболеваниях, в связи с чем во всем мире многократно возросла частота их применения, исследования, посвященные предикции риска экспульсии ЛНГ-ВМС с помощью современных ультразвуковых технологий, единичны, а выводы, сделанные авторами, неоднозначны, что, несомненно, диктует необходимость проведения новых клинических исследований.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базах отделения оперативной и реконструктивной гинекологии городской клинической больницы № 3 (в настоящее время МЦ «Арамянц») и отделения гинекологии МЦ «ЭРЕБУНИ»

### 2.1. Материал исследования

В исследование включены 170 пациенток, которым в 2010–2015 гг. была введена внутриматочная левоноргестрел-релизинг система (ЛНГ-РС) Мирена.

Из них *I* клиническую группу составили 104 пациентки в возрасте от 26 до 52 лет, которым после проведения трехмерного УЗ исследования в терапевтических целях введена Мирена.

*Вторую клиническую группу* составили 20 пациенток с уже произошедшими экспульсиями или дислокациями ЛНГ-РГ ВМС, которым Мирена была введена в других медицинских центрах и которые были направлены для дополнительного обследования в обозначенный выше временной промежуток с целью выявления причины экспульсии.

В каждой из групп были выделены подгруппы в зависимости от нозологии. Подгруппу 1 *первой клинической группы* составили 33 (31,7 %) женщины, которым ВМС была введена с целью лечения тяжелых анемизирующих менометроррагий, во 2-ой подгруппе 36 (34,7%) пациенткам ВМС введена с целью лечения аденомиоза и в 3-ей подгруппе ВМС введена 35 (33,6%) женщинам с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, выявленной при трансвагинальной эхографии и подтвержденной при гистологическом исследовании соскобов эндометрия.

Соответственно, во *II* клинической группе подгруппу 1 составили 10 пациенток с менометроррагией, подгруппу 2 – 5 пациенток с аденомиозом, подгруппу 3 – 2 пациентки с гиперплазиями. У остальных 3-х пациенток выявлены синехии.

В исследование не включены пациентки с миоматозными узлами диаметром более 30 мм, а также все пациентки с противопоказаниями, изложенными в официальной инструкции по применению ЛНГ-РС Мирена.

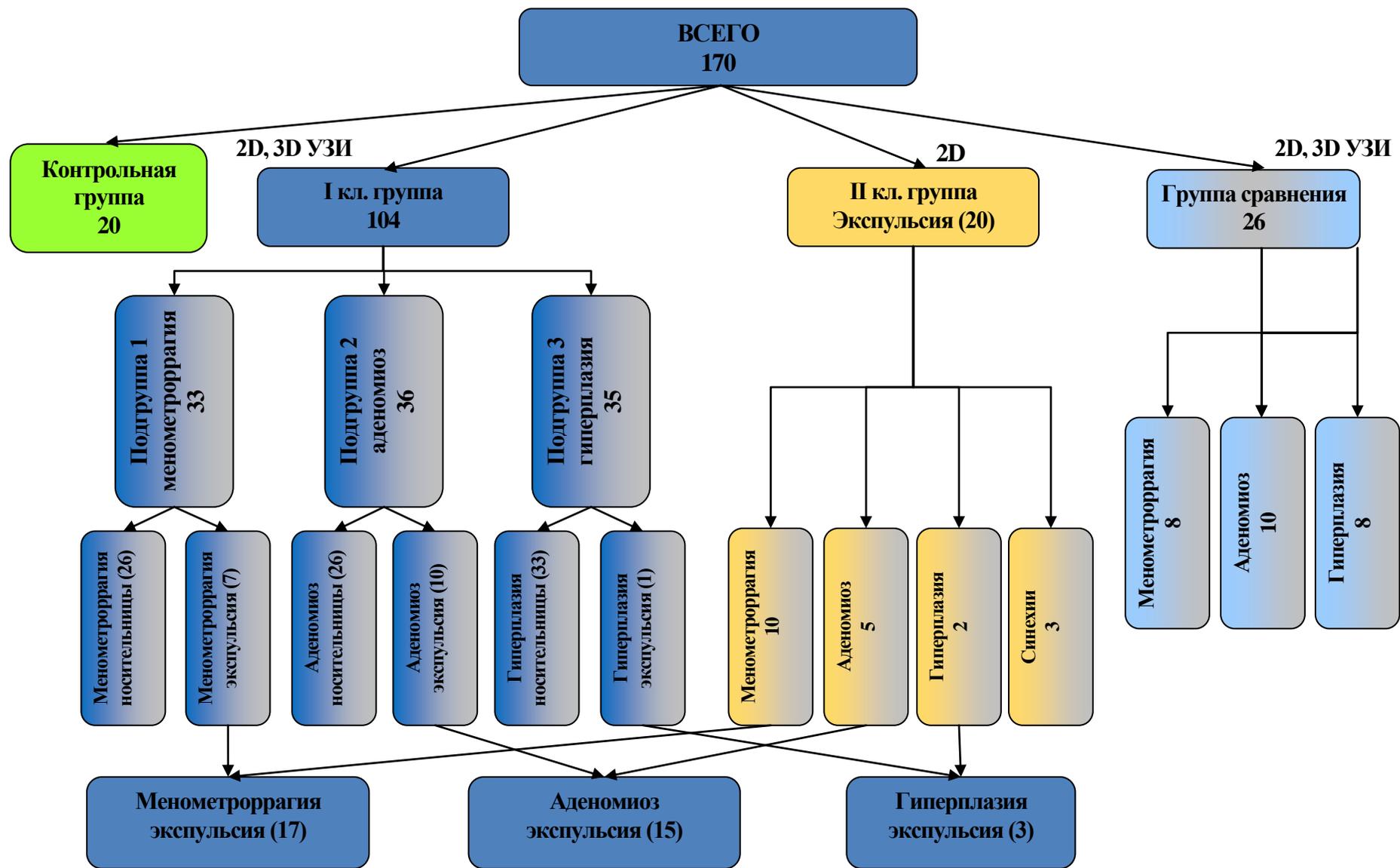


Рис. 2.1. Клинические группы

*Группу сравнения* составили 26 пациенток (с метrorрагиями - 8, с аденомиозом - 10, с гиперплазиями эндометрия - 8), которым Мирена была введена при отсутствии эхографических критериев предикции экспульсий, определенных в процессе выполнения в данной работе ретроспективного исследования.

*Группу контроля* составили 20 женщин в возрасте от 26 до 44 лет с интактной маткой, которым Мирена была введена с целью контрацепции.

Первая и вторая клинические группы составили ретроспективную часть исследования, а группа сравнения – проспективную.

## **2.2. Методы исследования**

*Клиническое исследование.* В соответствии с поставленными задачами проводилось общее клиническое обследование больных с изучением преморбидного фона, наследственности, перенесенных заболеваний, особенностей менструальной и репродуктивной функции, клинических проявлений основного заболевания. Клиническое исследование, проведенное всем пациенткам, включало сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, влагалищное исследование.

Полученные данные вносились в регистрационную карту.

При сборе анамнеза уточнялся возраст менархе, продолжительность менструального цикла и длительность менструации, нарушения менструальной функции (гиперполименорея, менометrorрагия, дисфункциональные кровотечения, перименструальные кровомазания, сопровождающие менструацию преходящие нарушения функции тазовых органов), гинекологические заболевания в анамнезе, в том числе эндометриоз, операции на женских половых органах, гормональное лечение в анамнезе с указанием препаратов, режимов терапии, длительности курсов. Для оценки степени анемии определялся уровень гемоглобина.

В репродуктивном анамнезе отмечалось бесплодие (первичное, вторичное), количество родов, аборт, выкидышей, осложнения после прерывания беременностей, методы контрацепции.

В семейном анамнезе уточнялось наличие опухолей репродуктивной системы, молочных желез, толстого кишечника, эндометриоза различных локализаций у ближайших родственников. Отдельно выделялись инфекционные заболевания, перенесенные в детстве и сопутствующая экстрагенитальная патология.

При влагалищном исследовании оценивалось состояние шейки матки, увеличение размеров матки, её консистенция, форма, болезненность при пальпации, всем пациенткам проводилось исследование урогенитальных мазков.

Комплекс дополнительных диагностических мероприятий включал:

- 1) цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки;
- 2) кольпоскопию;
- 3) диагностические выскабливания полости матки, в том числе повторные;
- 4) гистологическое исследование соскобов эндометрия, полученные при пайпель-биопсии или выскабливании полости матки;
- 5) гистероскопию;
- 6) трансвагинальное ультразвуковое сканирование с применением 2D и 3D методов и в режиме цветного и энергетического доплера.
- 7) УЗИ молочных желез, в старшей возрастной группе дополнительно – маммография.

Комплекс диагностических исследований представлен в *таблице 2.1*.

При *цитологическом* исследовании мазков и *кольпоскопии* уточнялась сопутствующая патология шейки матки, наличие наружного генитального эндометриоза, что определяло выбор метода лечения.

*Гистологическое исследование.* Всем пациенткам перед введением Мирены произведено исследование соскобов или фрагментов эндометрия, полученных при пайпель-биопсии, или выскабливании слизистой полости матки, или гистерорезектоскопии.

*Гистероскопическое исследование.* Гистероскопия осуществлялась под внутривенной анестезией жестким гистероскопом «Karl Storz» (Германия) с 0° и 30° углом обзора, планово: при подозрении на аденомиоз на 5-8 дни менструального цикла (МЦ); при наличии миомы матки и необходимости получения данных морфологии

эндометрия на 20-26 дни МЦ. При необходимости морфологической диагностики состояния эндометрия после гистероскопии проводилось отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки с гистологическим исследованием соскобов.

*Ультразвуковое исследование матки.* Перед введением системы Мирена всем пациенткам произведена эхография в двумерном и трехмерном режимах с реконструкцией полости матки в коронарном сечении в режиме VCI plane с томографическими срезами от 2 до 10 мм и с использованием опции OmniView в мультипланарном режиме.

Исследование проводилось с помощью ультразвуковых сканеров Voluson E8 BT 12 и Voluson 730 Expert BT 08 (GE Healthcare Ultrasound, USA) с трансабдоминальным конвексным датчиком частотой 3,5 МГц и трансвагинальным волюметрическим датчиком GE RIC 5-9 MHz 3D/4D GE Healthcare Ultrasound в режимах серой шкалы, цветового доплеровского картирования (ЦДК); были использованы также основные функции 3D/4D эхографии: поверхностный режим, мультипланарный, мультиплоскостной, их сочетание, а также трехмерная волюметрическая реконструкция сосудистого русла зоны интереса.

*Оценка изображения в режиме серой шкалы* проводилась по общепринятой методике (В.Н.Демидов с соавт., 1997). Определялись локализация, форма, размеры, тип эхоструктуры образований малого таза. При осмотре яичников, помимо биометрии, отражались признаки функциональной активности (состояние фолликулярного аппарата, наличие желтого тела), а также наличие патологических структур. При измерении тела матки отмечалась асимметрия в толщине стенок, наличие очаговых образований и артефактов с указанием их количества, локализации, размеров, контуров, особенностей эхоструктуры; оценивались контуры, передне-задний размер, эхоструктура эндометрия.

Всем пациенткам ультразвуковое исследование матки проводилось на 17-22 дни менструального цикла, либо при поступлении в стационар в связи с метrorрагией. В связи с нарушением менструальной функции у части пациенток не представлялось возможным уточнить фазу МЦ. В обязательном порядке использовались как трансабдоминальная, так и трансвагинальная эхография.

## Объём проведённых исследований по клиническим группам

№ п/п	Виды инструментальных исследований	I клиническая группа, n=104	II клиническая группа, n=20	Группа сравнения, n=26	Контрольная группа
1.	Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки	104	20	26	20
2.	Кольпоскопия	16	3	4	–
3.	Диагностические выскабливания, в том числе повторные	97 (72 пациентки)	22 (15 пациенток)	23 (18 пациенток)	–
4.	Гистологическое исследование соскобов эндометрия, полученные при пайпель-биопсии или выскабливании полости матки	104	13	26	–
5.	Гистероскопия	52	14	12	–
6.	Трансвагинальная эхография, в том числе:				
	2D	602	20	156	120
	3D VCI plane	602	20	156	120
	Цветовое доплеровское картирование	104	20	26	20
7.	УЗИ молочных желез, маммография	104	14	26	20
		20	3	10	5

Регистрацию эхографических изображений производили на жесткий диск прибора в виде цифровых изображений в 2-х мерном режиме, фотографий и видеофайлов в 3D/4D режиме, объемных видеофайлов.

Измерялись: расстояние между трубными углами виртуальной полости матки, площадь полости матки путем автоматического вычисления, заложенного в

программном обеспечении УЗ сканера; оценивалась форма полости матки, определялся характер деформации полости.

Все измерения выполнялись трижды. В исследование включались результаты с максимальным значением.

В дальнейшем контрольные ультразвуковые исследования проводились через 1 нед., 1 мес., 3 мес., 6 и 12 мес. после введения ВМС, а также при появлении жалоб (боли, обильные менструации).

Перед введением Мирены всем пациенткам произведено также *УЗИ молочных желез*, в старшей возрастной группе дополнительно – *маммография*.

Статистическая обработка данных исследования производилась стандартными методами с помощью пакета прикладных программ по статистике SPSS и Microsoft Excel. Определялись описательные характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD), минимальное – максимальное значения, равенство дисперсий выборок. Достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Различие между средними значениями считалось достоверным при  $P < 0,05$ .

Для определения прогностической значимости различных параметров рассчитывались чувствительность и специфичность, точность, положительная прогностическая ценность теста, отрицательная прогностическая ценность теста, коэффициенты правдоподобия (LR+, LR-), отражающих информативность каждого критерия, по следующей методике: чувствительность= $a/(a+c)$ , специфичность= $d/(b+d)$ , положительная прогностическая ценность теста (PPV) =  $a/(a+b)$ , отрицательная прогностическая ценность теста (NPV) =  $d/(c+d)$ , где: а - количество истинноположительных результатов исследования; b - количество ложноположительных результатов исследования; с - количество ложноотрицательных результатов исследования; d - количество истинноотрицательных результатов исследования (Потосян А.А., 2005).

## ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Пациентки первой и второй клинических групп (n=124) находились в репродуктивном и перименопаузальном периодах, причем аденомиоз наблюдался преимущественно у пациенток позднего репродуктивного периода.

*Таблица 3.1*

Распределение больных в группах возрасту

Возрастные группы	I группа, n=104*				II группа, экпультсия, дистопия, n= 20		Группа сравнения, носительницы, n=26	
	экпультсия, дистопия, n=18		Носительницы, n=85		N	%	n	%
	n	%	n	%				
Менометрорагии	7	100%	26	100%	10	100%	8	100%
Репродуктивный 26-35 лет	3	42,8%	15	57,7%	4	40%	4	50%
Поздний репродуктивный 36-45 лет	2	28,6%	9	34,6%	4	40%	3	37%
Перименопауза 46 – 52 лет	2	28,6%	2	7,7%	2	20%	1	13%
Средний возраст	37,7±9,0 28 – 52		34,9±5,1 26 – 49		37,7±8,1 28 – 51		37,8±7,1 29 – 49	
Аденомиоз	10	100%	26	100%	5	100%	10	100%
Репродуктивный 26-35 лет	3	30%	5	19,2%	2	40%	4	40%
Поздний репродуктивный 36-45 лет	6	60%	18	69,2%	3	60%	5	50%
Перименопауза 46 – 52 лет	1	10%	3	11,6%	0	0%	1	10%
Средний возраст	37,9±4,3 32 – 47		38,6±4,6 32 – 50		38,6±5,8 29 – 44		36,8±5,9 29 – 46	
Рецидивирующая ГЭ	1	100%	33	100%	2	100%	8	100%
Репродуктивный 26-35 лет	1	100%	12	36,4%	1	50%	5	63%
Поздний репродуктивный 36-45 лет	0	0%	17	51,5%	1	50%	3	37%
Перименопауза 46 – 52 лет	0	0%	4	12,1%	0	0%	0	0%
Средний возраст	32		36,9±5,9 26 – 52		28, 38 лет		36,7±5,6 28 – 45	
В целом по группам								
Репродуктивный 26-35 лет	7	38,9%	32	37,6%	8	40%	13	50%
Поздний репродуктивный 36-45 лет	8	44,4%	44	51,8%	10	50%	11	42,3%
Перименопауза 46 – 52 лет	3	16,7%	9	10,6%	2	10%	2	7,7%
Средний возраст	37,5±6,4 28 – 52		36,8±5,4 26 – 52		37,4±6,8 28 – 51		36,8±6,1 28 – 49	

Примечание: \* – у 1 пациентки ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

В отличие от аденомиоза, рецидивирующие гиперплазии эндометрия (ГЭ) и менометроррагии наблюдались одинаково часто у пациенток всех возрастов (табл. 3.1).

Средний возраст пациенток контрольной группы составил  $34,8 \pm 5,7$  лет (от 26 до 44 лет).

Средний возраст наступления менархе у пациенток I и II групп был достоверно ниже в подгруппе с аденомиозом ( $11,02 \pm 1,04$  лет против  $12,35 \pm 0,99$  лет в контрольной группе,  $p < 0,01$ ). В то же время в подгруппах больных с гиперпластическими процессами эндометрия и метроррагиями средний возраст менархе не имел достоверных отличий от группы контроля ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Возраст менархе обследованных больных

Возраст менархе, лет	I группа, n=104*				II группа, экпульсия, дистопия, n= 20		Группа сравнения, носительницы, n=26	
	экпульсия, дистопия, n=18		Носительницы, n=85		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Менометроррагии	7	100%	26	100%	10	100%	8	100%
9-10	1	14,3%	2	7,7%	1	10%	0	0%
11-12	4	57,1%	15	57,7%	5	50%	7	87,5%
13 и более	2	28,6%	9	34,6%	4	40%	1	12,5%
Средний возраст, лет	12,14±1,22		12,08±1,055		12,0±1,05		12,13±0,835	
Аденомиоз	10	100%	26	100%	5	100%	10	100%
9-10	3	30%	7	26,9%	3	60%	4	40%
11-12	6	60%	17	65,4%	2	40%	6	60%
13 и более	1	10%	2	7,7%	0	0%	0	0
Средний возраст, лет	11,0±1,155		11,12±0,993		10,6±1,14		11,10±0,738	
Рецидивирующая ГЭ	1	100%	33	100%	2	100%	8	100%
9-10	0	0%	1	3,0%	0	0%	0	0%
11-12	0	0%	24	72,7%	1	50%	4	50%
13 и более	1	100%	8	24,3%	1	50%	4	50%
Средний возраст, лет	13		12,03±0,883		12, 13		12,38±0,981	
В целом по группам								
9-10	4	22,3%	10	11,8%	4	20%	4	15,4%
11-12	10	55,4%	56	65,9%	11	55%	17	65,4%
13 и более	4	22,3%	19	22,3%	5	25%	5	19,2%
Средний возраст, лет	11,56±1,29		11,76±1,05		11,65±1,14		11,81±0,98	
Контрольная группа, n=20								
9-10	1			5%				
11-12	10			55%				
13 и более	9			45%				
Средний возраст, лет	$12,35 \pm 0,99$ 10 – 44							

Примечание: \* – у 1 пациентки ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

У подавляющего большинства пациенток I и II клинических групп отмечались нарушения менструальной функции по типу мено-метроррагий, гиперполименореи и ациклических маточных кровотечений. Из 124 пациенток I и II групп нарушений не отмечалось лишь у 12 (9,7%) пациенток, в группе сравнения же нарушений не отмечалось у 3-х больных (11,5%). Перименструальные кровомазания отмечены преимущественно при аденомиозе (78,0% в I и II клинических группах и 70% в группе сравнения).

Характер нарушений менструальной функции у пациенток изучаемых групп отражен в табл. 3.3.

Таблица 3.3.

Характер нарушений менструальной функции

Нарушения менструальной функции	I группа, n=104*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 20		Группа сравнения, носительницы, n=26	
	экспульсия, дистопия, n=18		Носительницы, n=85		N	%	n	%
	N	%	n	%				
Менометроррагии	7	100%	26	100%	10	100%	8	100%
Пройоменорея (менее 21 дня)	1	14,3%	3	11,5%	3	30%	1	12,5%
Опсоменорея (свыше 36 дней)	0	0%	1	3,8%	0	0%	0	0%
Олигоменорея (менее 3 дней)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Гиперполименорея	6	85,7%	20	76,9%	9	90%	6	75%
Перименструальные кровомазания	2	28,6%	5	19,2%	3	30%	2	25%
Аденомиоз	10	100%	26	100%	5	100%	10	100%
Пройоменорея (менее 21 дня)	2	20%	4	15,4%	1	20%	0	0%
Опсоменорея (свыше 36 дней)	0	0%	1	3,8%	0	0%	0	0%
Олигоменорея (менее 3 дней)	0	0%	0	0%	1	20%	0	0%
Гиперполименорея	6	60%	15	57,7%	3	60%	6	60%
Перименструальные кровомазания	8	80%	20	76,9%	4	80%	7	70%

Продолжение таблицы 3.3.

Нарушения менструальной функции	I группа, n=104*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 20		Группа сравнения, носительницы, n=26	
	экспульсия, дистопия, n=18		Носительницы, n=85		N	%	n	%
	N	%	n	%				
Рецидивирующая ГЭ	1	100%	33	100%	2	100%	8	100%
Пройоменорея (менее 21 дня)	0	0%	4	12,1%	0	0%	1	12,5%
Опсоменорея (свыше 36 дней)	0	0%	10	30,3%	1	50%	1	12,5%
Олигоменорея (менее 3 дней)	0	0%	5	15,2%	0	0%	0	0%
Гиперполименорея	1	100%	15	45,5%	1	50%	4	50%
Перименструальные кровомазания	1	100%	9	27,3%	0	0%	3	37,5
В целом по группам								
Пройоменорея (менее 21 дня)	3	16,7%	11	12,9%	4	20%	2	7,7%
Опсоменорея (свыше 36 дней)	0	0%	12	14,1%	1	5%	1	3,8%
Олигоменорея (менее 3 дней)	0	0%	5	5,9%	1	5%	0	0%
Гиперполименорея	13	72,2%	50	58,8%	13	65%	16	61,5%
Перименструальные кровомазания	11	61,1%	34	40%	7	35%	12	46,2%

Примечание: \* – у 1 пациентки ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

При изучении гинекологического анамнеза, выяснилось, что из перенесенных гинекологических заболеваний чаще всего встречались дисплазии шейки матки: у 49,2% (61) пациенток в I и II клинических группах и у 46,2% (12) пациенток в группе сравнения, 51,6% и 42,3% пациенток соответственно в прошлом многократно лечились по поводу воспалительных заболеваний матки и придатков (табл. 3.4; 3.5; 3.6).

Таблица 3.4.

## Перенесенные гинекологические заболевания и операции у больных с менометроррагией

Перенесенные гинекологические заболевания и операции	I группа, n=33				II группа, экспульсия, дистопия, n= 10		Группа сравнения, носительницы, n=8	
	экспульсия, дистопия, n=7		Носительницы, n=26		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Дисплазия, РИ шейки матки	4	57,1%	13	50%	5	50%	4	50%
Кольпит, бартолинит	0	0%	3	11,5%	1	10%	1	12,5%
Эндометрит	3	42,9%	6	23,1%	3	30%	2	25%
Сальпингоофорит, тубоовариальные образования	1	14,3%	4	15,4%	2	20%	1	12,5%
Киста яичника	1	14,3%	3	11,5%	1	10%	1	12,5%
Операции								
Раздельные диагностические выскабливания (в том числе повторные)	6 (5 больных)		23 (18 больных)		10 (8 больных)		6 (5 больных)	
Оперативные вмешательства, в том числе консервативные миомэктомии	3	42,9%	2	7,7%	2	20%	0	0%
Диатермокоагуляция шейки матки	2	28,6%	11	42,3%	4	40%	3	37,5%
Прочие	1	14,3%	2	7,7%	1	10%	0	0

Таблица 3.5.

## Перенесенные гинекологические заболевания и операции у больных с аденомиозом

Перенесенные гинекологические заболевания и операции	I группа, n=36				II группа, экспульсия, дистопия, n= 5		Группа сравнения, носительницы, n=10	
	экспульсия, дистопия, n=10		Носительницы, n=26		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Дисплазия, РИ шейки матки	5	50%	14	53,8%	3	60%	5	50%
Кольпит, бартолинит	1	10%	3	11,5%	0	0%	1	10%
Эндометрит	4	40%	9	34,6%	2	40%	2	20%
Сальпингоофорит, тубоовариальные образования	2	20%	3	11,5%	1	20%	1	10%
Киста яичника	1	10%	2	7,7%	0	0%	1	10%
Операции								
Раздельные диагностические выскабливания (в том числе повторные)	12 (8 больных)		31 (21 больная)		10 (5 больных)		11 (8 больных)	
Оперативные вмешательства, в том числе консервативные миомэктомии	2	20%	2	7,7%	1	20%	1	10%
Диатермокоагуляция шейки матки	5	50%	15	57,7%	3	60%	4	40%
Прочие	2	20%	3	11,5%	1	10%	2	20%

Таблица 3.6.

## Перенесенные гинекологические заболевания и операции у больных с гиперплазией

Перенесенные гинекологические заболевания и операции	I группа, n=34*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 2		Группа сравнения, носительницы, N=8	
	экспульсия, дистопия, n=1		Носительницы, n=33		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Дисплазия, РИ шейки матки	0	0%	13	39,4%	1	50%	3	37,5%
Кольпит, бартолинит	0	0%	3	9,1%	1	50%	1	12,5%
Эндометрит	0	0%	8	24,2%	0	0%	1	12,5%
Сальпингоофорит, тубоовариальные образования	1	100%	3	9,1%	1	50%	2	25%
Киста яичника	0	0%	4	12,1%	0	0%	2	25%
Операции								
Раздельные диагностические выскабливания (в том числе повторные)	1 (1 больной)		24 (19 больных)		2 (2 больных)		6 (5 больных)	
Оперативные вмешательства, в том числе консервативные миомэктомии	1	100%	2	6,1%	2	100%	1	12,5%
Диатермокоагуляция шейки матки	0	0%	14	42,4%	1	50%	5	62,5%
Прочие	1		3	9,1%	1	50%	1	12,5%

Примечание: \* – у 1 пациентки ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

Таким образом, как видно из приведенных выше таблиц, у пациенток I и II клинических групп и группы сравнения с очень высокой частотой встречались диатермокоагуляции шейки матки – у 55 (44,4%) и у 12 (46,2%) соответственно, и раздельные диагностические выскабливания у 87 пациенток (70,2%) и 18 (69,2%) пациенток соответственно, в т.ч. повторные – 32 (25,8%) и 5 (19,2%), причем, у пациенток с диагностированным аденомиозом отмечалось наибольшее количество неоднократных выскабливаний, в том числе с гемостатической целью – 19 (35,8%) в I и II клинической группе и 3 (27,3%) в группе сравнения.

Анализ репродуктивного анамнеза больных всех клинических групп приведен в табл.3.7, 3.8 и 3.9.

Таблица 3.7

## Репродуктивный анамнез пациенток с менометроррагией

Показатель	I группа, n=33				II группа, экспульсия, дистопия, n= 10		Группа сравнения, носительницы, n=8	
	экспульсия, дистопия, n=7		Носительницы, n=26		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Бесплодие перв.	1	14,3	3	11,5	2	20	1	12,5
Бесплодие втор.	2	28,6	4	15,4	2	20	1	12,5
Самопроизвольные аборты	1	14,3	3	11,5	1	10	1	12,5
Замершие беременности	1	14,3	2	7,7	1	10	0	0
Эктопические беременности	0	0	2	7,7	0	0	0	0
Преждевременные роды *	1	14,3	3	11,5	2	20	1	12,5
Срочные роды (1-3) *	9		39		10		13	
Срочные роды (4 и более)*	0	0	0	0	0	0	0	0
Среднее число родов	1,29±0,76 0 – 2		1,5±0,86 0 – 3		1,0±0,67 0 – 2		1,63±0,92 0 – 3	
Кесарево сечение	1	14,3	9	34,6	4	40	3	37,5
Внутриматочная контрацепция	2	28,6	10	38,5	2	20	2	25
Оральная контрацепция	0	0	1	3,8	0	0	1	12,5

Обращает на себя внимание значительное преобладание репродуктивных потерь (самопроизвольные аборты, замершие, эктопические беременности, преждевременные роды) у пациенток с аденомиозом как в I и II клинических группах, так и в группе сравнения (13 (31,7%); 10 (24,4%); 5 (12,2%); 9 (22,0%)) и 3 (30%); 2 (20%); 2 (20%); 3 (30%)) по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами и метроррагиями.

В прошлом внутриматочную контрацепцию использовали 48 пациенток (38,7%) I и II клинических группы и 12 (46,2%) пациенток группы сравнения. Оральную контрацепцию применяли только 6 (4,8%) пациенток I и II клинических групп и 2 (7,7%) пациентки группы сравнения.

Таблица 3.8

## Репродуктивный анамнез пациенток с аденомиозом

Показатель	I группа, n=36				II группа, экспульсия, дистопия, n= 5		Группа сравнения, носительницы, n=10	
	экспульсия, дистопия, n=10		Носительницы, n=26		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Бесплодие перв.	1	10	3	11,5	1	20	2	20
Бесплодие втор.	4	40	8	30,8	2	40	2	20
Самопроизвольные аборты	3	30	7	26,9	3	60	3	30
Замершие беременности	2	20	6	23,1	2	40	2	20
Эктопические беременности	1	10	3	11,5	1	20	2	20
Преждевременные роды *	2	20	5	19,2	2	40	3	30
Срочные роды (1-3) *	12		34		6		12	
Срочные роды (4 и более)*	0		0		0		0	
Среднее число родов	1,2±0,63 0 – 2		1,28±0,78 0 – 3		1,20±0,84 0 – 2		1,20±0,92 0 – 3	
Кесарево сечение	4	40	11	42,3	2	40	4	40
Внутриутробная контрацепция	3	30	13	50	2	40	6	60
Оральная контрацепция	1	10	3	11,5	0	0	0	0

Таблица 3.9

## Репродуктивный анамнез пациенток с рецидивирующей ГЭ

Показатель	I группа, n=33*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 2		Группа сравнения, носительницы, N=8	
	экспульсия, дистопия, n=1		Носительницы, n=33		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Бесплодие перв.	0	0	3	9,1	0	0	1	12,5
Бесплодие втор.	0	0	4	12,1	1	50	1	12,5
Самопроизвольные аборты	0	0	2	6,1	0	0	1	12,5
Замершие беременности	0	0	3	9,1	0	0	1	12,5
Эктопические беременности	1	100	1	3,0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 3.9

Показатель	I группа, n=33*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 2		Группа сравнения, носительницы, N=8	
	экспульсия, дистопия, n=1		Носительницы, n=33		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Преждевременные роды	0	0	3	9,1	0	0	1	12,5
Срочные роды (1-3)	2		48		3		14	
Срочные роды (4 и более)	0		0		0		1	
Среднее число родов	2		1,45±0,79 0 – 3		1; 2		1,75±1,28 0 – 4	
Кесарево сечение	0	0	4	12,1	0	0	2	25
Внутриутробная контрацепция	0	0	16	48,5	0	0	4	50
Оральная контрацепция	0	0	1	3,0	0	0	1	12,5

При изучении семейного анамнеза, была отмечена более высокая частота доброкачественных опухолей гениталий у кровных родственниц пациенток с аденомиозом как в I и II клинических группах так и в группе сравнения: миомы матки, наружных генитальных эндометриоз отмечались у 68,3% (у 28 из 41) матерей и сестер пациенток I и II клинических групп и у 60% (6 из 10) пациенток в группе сравнения. Наличие трех и более инфекционных заболеваний в детстве указали 111 (89,5%) пациенток I и II клинических групп и 22 (84,6%) пациенток группы сравнения.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания имели 72 (58,1%) пациентки I и II клинических групп и 14 (53,8%) пациенток группы сравнения (табл. 3.10). Обращает на себя внимание значительное преобладание болезней желудочно-кишечного тракта пациенток с аденомиозом (31,7% и 30% в I и II клинических группах и в группе сравнения), по сравнению с пациентками без него (15,2% и 12,5% соответственно). Фиброзно-кистозная мастопатия также преобладала у пациенток с аденомиозом как в I и II клинических группах, так и в группе сравнения, в то время как патология щитовидной железы и ожирение встречались у пациенток рассматриваемых клинических групп с одинаковой частотой.

## Экстрагенитальные заболевания у пациенток I, II клинических групп и группы сравнения

Экстрагенитальные заболевания	I группа, n=104*				II группа, экспульсия, дистопия, n= 20		Группа сравнения, носительницы, n=26	
	экспульсия, дистопия, n=18		Носительницы, n=85		N	%	n	%
	n	%	n	%				
Патология щитовидной железы	2	11,1	12	14,1	3	15	3	11,5
Фиброзно-кистозная мастопатия	5	27,8	31	36,5	7	35	8	30,8
Артериальная гипертензия	6	33,3	15	17,6	4	20	5	19,2
Сахарный диабет	2	11,1	8	9,4	3	15	4	15,3
Ожирение	4	22,2	18	21,2	5	25	4	15,4
ИМТ	25,4±3,2 21,3 – 31,4		25,2±2,9 20,1 – 32,1		25,2±2,9 21,2 – 30,8		24,7±2,8 20,4 – 31,2	
Вегето-сосудистая дистония	0	0	3	3,5	1	5	1	3,8
Заболевания почек (Хронический пиелонефрит)	1	5,6	8	9,4	2	10	2	7,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	4	22,2	28	32,9	5	25	6	23,1
Болезни желудочно-кишечного тракта	4	22,2	16	18,8	3	15	5	19,2
Без патологии	8	44,4	35	41,2	9	45	12	46,2

В целом следует отметить отягощенный соматический фон у пациенток всех подгрупп. Сочетание трех и более заболеваний имело место у 28 (22,6%) пациенток I и II клинических групп и у 5 (19,2%) пациенток группы сравнения. Соматически здоровы, без учёта сопутствующей анемии, были 41,9% пациенток I и II клинических групп и 46,2% пациенток группы сравнения.

Диспареуния наблюдалась у 58 пациенток I и II клинических групп (46,8%) и у 11 пациенток (42,3%) группы сравнения.

Синдром хронической тазовой боли отмечался у подавляющего большинства

пациенток с аденомиозом во всех подгруппах I и II клинических групп и в группе сравнения: 80%, 76,9%, 80% и 70% соответственно.

Та же закономерность отмечена при изучении встречаемости дисменореи (у 67 пациенток I и II клинических групп – 54,0%: 55 пациенток в I и 12 пациенток во II группе) и у 17 (65,4%) пациенток группы сравнения, причем при аденомиозе дисменорея встречалась значительно чаще по сравнению с гиперпластическими процессами и метроррагиями – 70,7% в I и II клинических группах и 80% в группе сравнения.

Анемия была отмечена у 26 пациенток (60,5%) с менометроррагией в I и II клинических группах и у 14 (53,8%) пациенток в группе сравнения.

Как известно, одним из значимых осложнений внутриматочной контрацепции являются экспульсии или дислокации внутриматочных средств.

Из 104 женщин I группы, которым была введена ЛНГ-РС Мирена, у 18 (17,3%) в различные сроки после введения произошла экспульсия: через 1 нед. – у 2; 1 мес. – у 3; 3 мес. – у 6; 6 мес. – у 5; 1 год – у 2. У 1 пациентки с гиперплазией ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

Из 33 пациенток I группы с менометроррагиями экспульсии произошли у 7, у 5 из них (15,2%) возобновились кровотечения

У 20 женщин с произошедшей экспульсией, составивших вторую клиническую группу, ЛНГ-РС Мирена была введена в других лечебных учреждениях без предварительного трехмерного эхографического исследования. Пациентки этой группы были направлены на трехмерное трансвагинальное исследование при появлении жалоб на тянущие боли внизу живота и при увеличении менструальной кровопотери, которые позволяли заподозрить дистопию или экспульсию системы, или сразу после ее экспульсии в различные сроки (от 1 недели до 1 года после введения ЛНГ-РС Мирена) : через 1 нед. – у 3; 1 мес. – у 9; 3 мес. – у 5; 6 мес. – у 2 ; 1 год – у 1.

Как уже было отмечено, всем пациенткам II группы перед введением системы было проведено только рутинное ультразвуковое исследование органов малого таза в двумерном режиме, ввиду чего при последующей трехмерной эхографии у этих женщин

были выявлены ранее не диагностированные патологические изменения полости матки, в том числе, ее деформации (иногда выраженные) и адгезивные изменения, которые и могли послужить причиной экспульсии или дислокации системы.

Экспульсии не произошло ни у одной женщины из группы сравнения, которым ЛНГ-РС Мирена введена при отсутствии выявленных нами УЗ признаков - предикторов экспульсии) и группы контроля (при нормальных параметрах виртуальной полости матки).

Жалобы на продолжительные боли после введения ЛНГ-РС Мирена предъявила 21 (20,2%) пациентка I группы (6 - с менометроррагиями; 8 - с аденомиозом и 7 - с рецидивирующей гиперплазией эндометрия), увеличение менструальной кровопотери и межменструальные кровотечения были отмечены у 3 (2,9%). В группе сравнения продолжительные боли после введения ЛНГ-РС Мирена наблюдались у 6 (23,1%) пациенток (1- с менометроррагиями; 3- с аденомиозом и 2 - с рецидивирующей гиперплазией эндометрия), увеличение менструальной кровопотери и межменструальные кровотечения были отмечены у 2 пациенток (7,7%).

Всем пациенткам I группы и группы сравнения перед введением ЛНГ-РС Мирена произведено исследование соскобов или фрагментов эндометрия, полученных при пайпель-биопсии, или выскабливании слизистой полости матки, или гистерорезектоскопии.

Морфологическая картина эндометрия в подгруппе пациенток с *менометроррагиями* обеих групп (33 и 8) была разнообразной. В I группе у 14 пациенток выявлен пролиферативный эндометрий, не соответствующий фазе менструального цикла; у 7 – смешанная гиперплазия; у 1 – очаговый аденоматоз эндометрия; у 3 – железистый эндометриальный полип; у 8 – очаговая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. В группе сравнения у 4 пациенток выявлен пролиферативный эндометрий, не соответствующий фазе менструального цикла; у 2 – смешанная гиперплазия; у 1 – очаговый аденоматоз эндометрия; у 1 – очаговая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. У женщин с *рецидивирующей гиперплазией эндометрия*, выявленной при трансвагинальной эхографии, диагноз подтвержден при морфологическом исследовании

эндометрия, причем в I группе у 13 больных была железистая гиперплазия, у 17 – железисто-кистозная гиперплазия, у 5 – очаговый аденоматоз эндометрия. В группе сравнения у 2 больных была выявлена железистая гиперплазия и у 6 – железисто-кистозная гиперплазия.

В подгруппе пациенток, которым ЛНГ-РС Мирена введена с целью лечения аденомиоза (хронические тазовые боли, диспареуния, болезненные месячные), при гистологическом исследовании эндометрия у больных I группы очаговая железистая гиперплазия выявлена у 9; железисто-кистозная – у 18; не соответствующий фазе цикла пролиферативный эндометрий – у 7; железистые полипы – у 2. В группе сравнения очаговая железистая гиперплазия выявлена у 3 больных; железисто-кистозная – у 4; не соответствующий фазе цикла пролиферативный эндометрий – у 3.

У пациенток контрольной группы при гистологическом исследовании эндометрий соответствовал фазовому состоянию.

Терапевтические эффекты ЛНГ-РС проявились уже в течение первых месяцев *носительства* ЛНГ-РС Мирена. Значительное ослабление болевых ощущений к концу 3 месяца в I группе отмечалось у 54% пациенток (у 27 из 50 пациенток - носительниц ЛНГ-РС Мирена) и в группе сравнения у 52,9% (9 из 17). К концу 6 месяца в подгруппе пациенток носительниц ЛНГ-РС Мирена с аденомиозом I клинической группы исчезновение симптомов дисменореи отмечалось у 85% (17 из 20) у 87,5% (7 из 8) больных группы сравнения.

Объем и длительность менструальных кровотечений у пациенток с менометроррагией (34) постепенно сокращались уже с первого месяца у 13 пациенток (38,2%). Через три месяца после введения ЛНГ-РС Мирена средняя продолжительность менструальноподобного кровотечения составила  $3,7 \pm 0,8$  дня у 19 пациенток (55,9%), через полгода –  $2,5 \pm 0,7$  дня у 24 больных (70,6%).

У 2 пациенток - носительниц ЛНГ-РС Мирена из первой клинической группы и 1 из группы сравнения (8,8%) с менометроррагиями они *продолжались* на фоне ЛНГ-РС Мирена, в связи с чем им дополнительно были назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) короткими курсами.

К концу года менструальноподобные кровотечения стали скудными и менее продолжительными у всех пациенток этой подгруппы и составили в среднем  $1,6 \pm 0,5$  дня.

Функциональные кисты яичников (уни- или билатеральные) у носительниц ЛНГ-РС Мирена были отмечены на 3-12 месяце носительства: у (2+1) (8,8%) женщин с метrorрагиями, (3+1) (9,8%) – с аденомиозом и (7+1) (23,5%) – с рецидивирующими гиперплазиями эндометрия. У всех этих женщин произошла спонтанная регрессия кист в течение 2-3 месяцев после возникновения и лишь у 2 пациенток I группы (1 – с аденомиозом и 1 – с рецидивирующей гиперплазией) потребовалось дополнительное назначение комбинированных оральных контрацептивов.

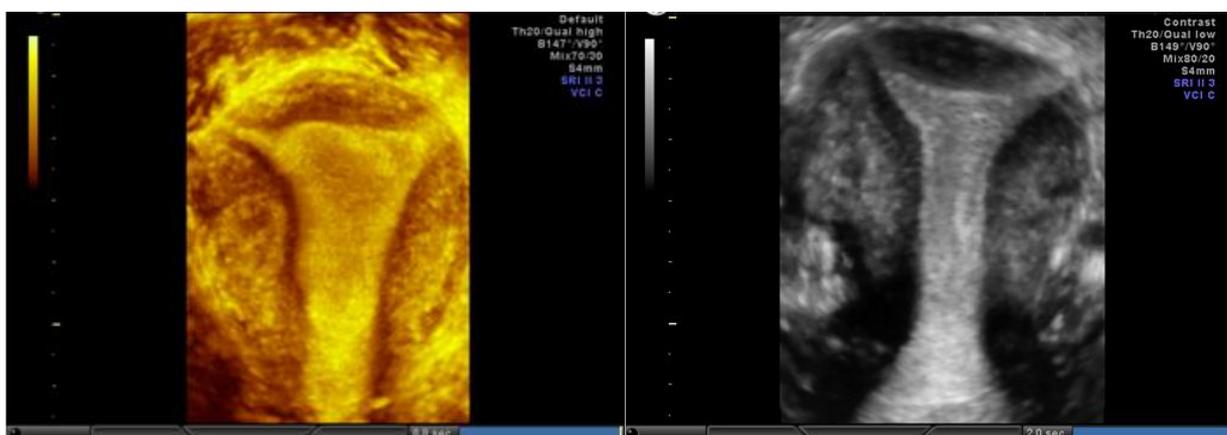
Воспалительных заболеваний матки и придатков в период наблюдения не было констатировано ни у пациенток I и II клинических групп, ни в группах контроля и сравнения.

## ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как уже было отмечено, всем пациенткам неоднократно проводились УЗ исследования органов малого таза по описанной во II главе методике в двухмерном и трехмерном режимах с реконструкцией полости матки в коронарном сечении в режиме VCI plane с томографическими срезами от 2 до 10 мм и с использованием опции OmniView в мультипланарном режиме.

Общеизвестно, что для получения качественных трехмерных изображений предварительно должно быть оптимизировано двухмерное изображение с помощью настроек усиления, фокусировки и тканевой гармоники. При заборе объема необходимо охватывать всю зону интереса, с соблюдением корректного угла инсонации.

Считаем важным отметить, что для получения достоверных результатов при реконструкции полости матки в коронарном сечении при 3D исследовании необходимо добиваться обязательного одновременного получения в одной плоскости сканирования изображения трубных углов, полости матки и верхнего отдела цервикального канала, чего мы неукоснительно придерживались в своих исследованиях (рис. 4.1.).



**Рис. 4.1.** Трехмерная реконструкция полости матки в коронарном сечении

Несмотря на то, что исследователи разных стран в последние годы стали активно изучать возможность диагностики патологии матки при трехмерной ее реконструкции в коронарной плоскости, данные литературы относительно конфигурации виртуальной полости матки и нормативных значений ее площади в норме и при различных

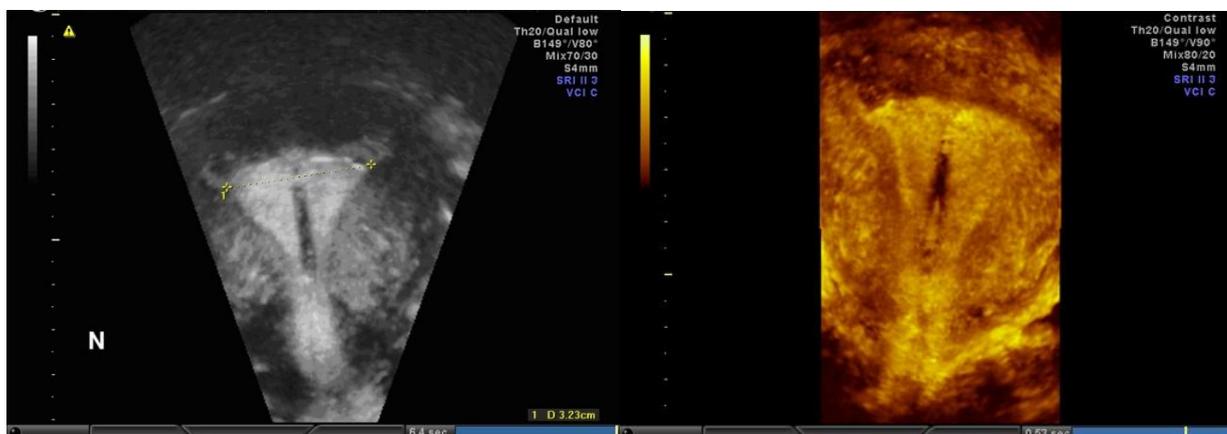
патологических состояниях единичны, ввиду чего нами впервые предложено для большей объективности оценки величины полости матки с целью прогнозирования возможных осложнений при введении ЛНГ-ВС определение поперечного размера ее виртуальной полости в области трубных углов (L) и площади полости матки (S). Площадь полости матки определялась путем автоматического вычисления, заложенного в программном обеспечении УЗ сканера.

Следующим этапом исследования стало проведение сравнительного анализа количественных характеристик площади полости матки в коронарной плоскости как между клиническими группами, так и в подгруппах между нозологическими формами заболевания, а также описание особенностей сонографических изображений виртуальной полости матки, характерных для каждой из нозологий.

#### **4.1. Осложнения при применении внутриматочной ЛНГ-РС Мирена в зависимости от нозологической формы заболевания, формы и размеров виртуальной полости матки (в коронарной плоскости при 3D сонографии).**

Как выяснилось в результате изучения и анализа полученных объемов, сонографическая картина при трехмерной реконструкции полости матки у обсуждаемых пациенток отличалась большой вариабельностью.

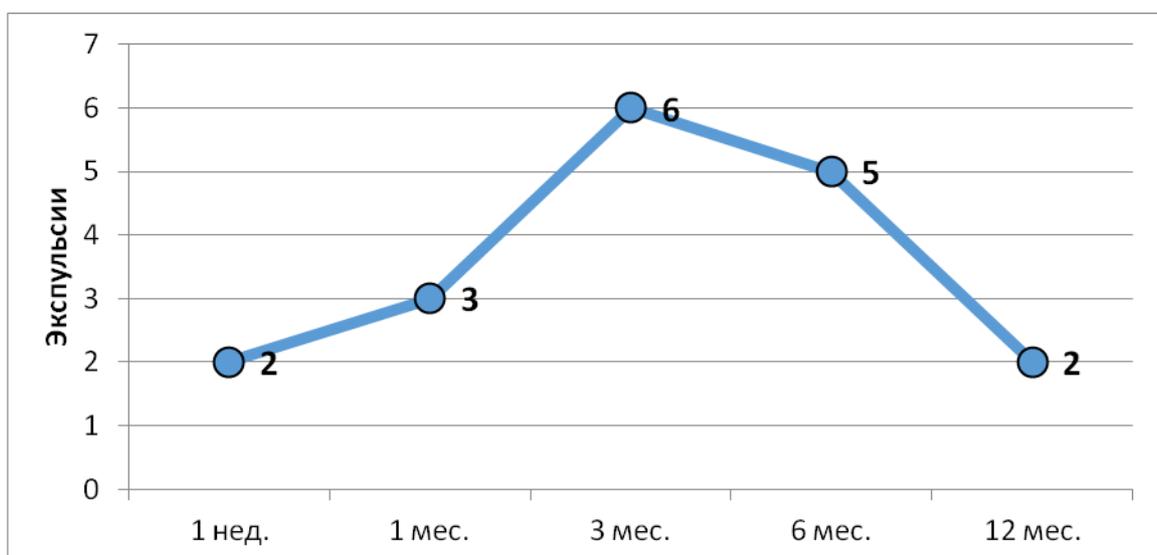
При неизменной (интактной) матке у 20 женщин группы контроля отмечалась правильная треугольная форма полости матки (рис. 4.2.) с расстоянием между трубными углами  $3,56 \pm 0,38$  см (от 2,98 см до 4,27 см), длиной полости  $4,43 \pm 0,67$  см (от 3,32 см до 5,94 см) и виртуальной площадью полости  $6,81 \pm 1,15$  см<sup>2</sup> (от 4,50 см до 8,66 см).



**Рис. 4.2.** Трёхмерная реконструкция интактной полости матки с правильным расположением ЛНГ-РС Мирена (группа контроля)

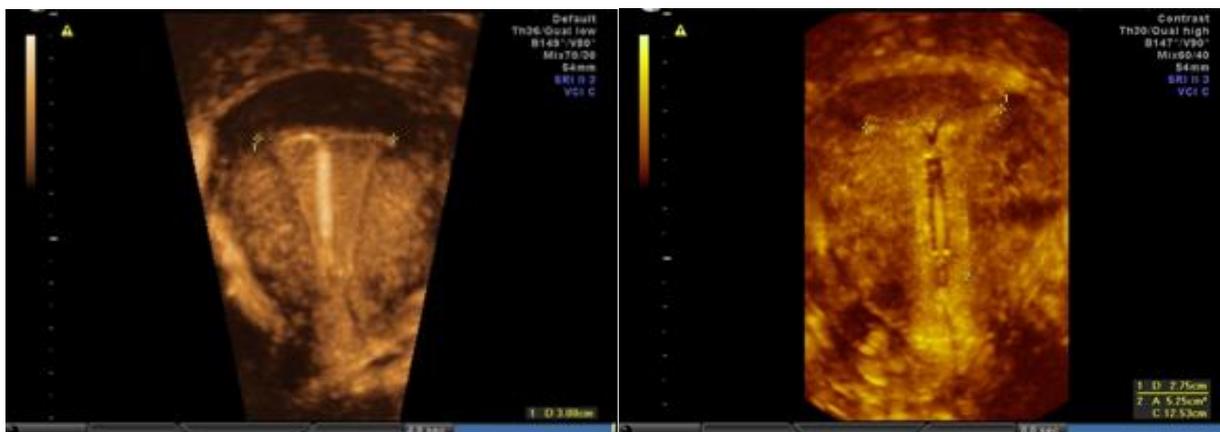
Как уже было отмечено, пациенткам I клинической группы, которая состояла из женщин с менометроррагиями, аденомиозом и гиперплазиями эндометрия ЛНГ-РС Мирена была введена без учета выявленных в данной работе эхографических признаков, могущих служить предикторами экспульсии ЛНГ-РС Мирена.

Данные о временной характеристике произошедших экспульсий (см. гл. 3) приведены на рис. 4.3.



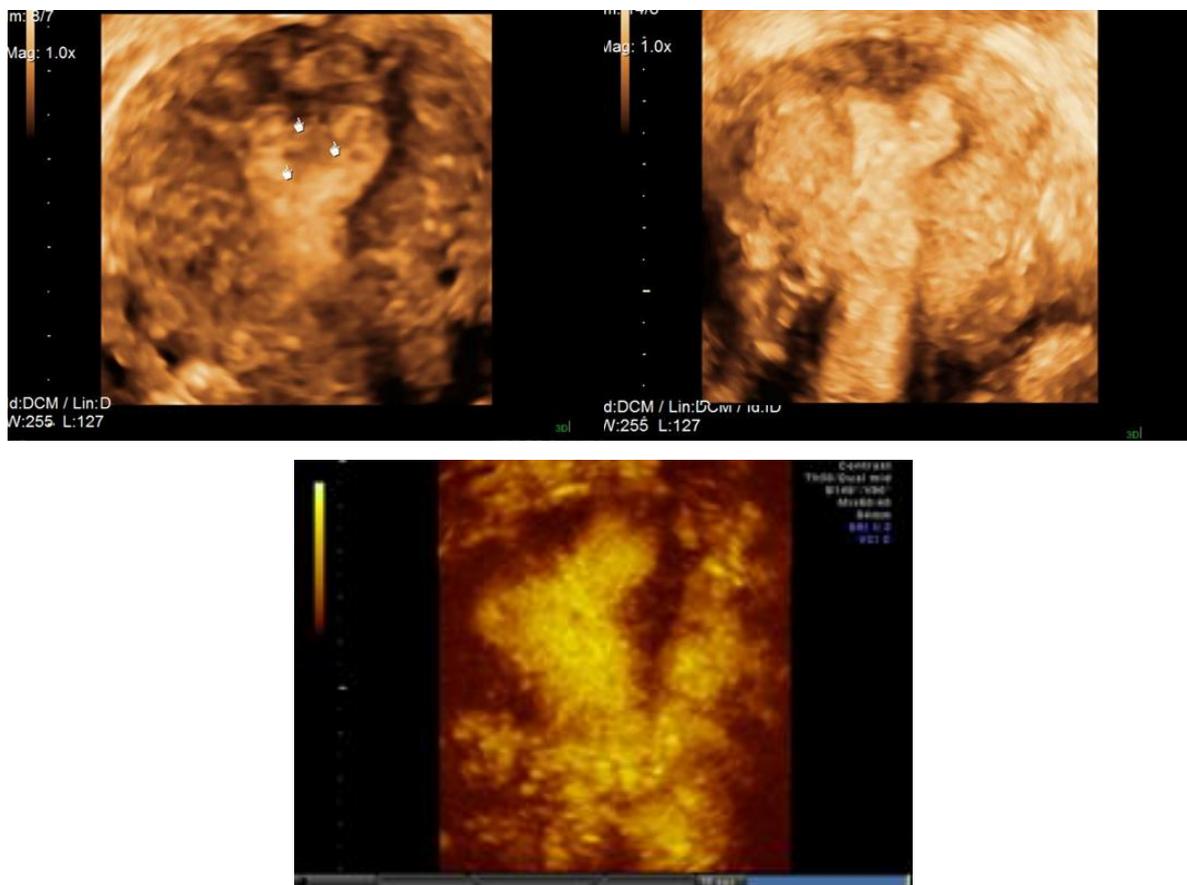
**Рис.4.3.** Количество и сроки произошедших экспульсий в I клинической группе

При рассмотрении подгруппы пациенток с менометроррагиями, было отмечено, что из 33 женщин экспульсия произошла у 7 (21,2%) пациенток с этой нозологией (38,9% от всех (18) экспульсий в I клинической группе). У всех *носительниц* ЛНГ-РС Мирена этой подгруппы форма полости матки, приближалась к правильной треугольной (рис. 4.4.)



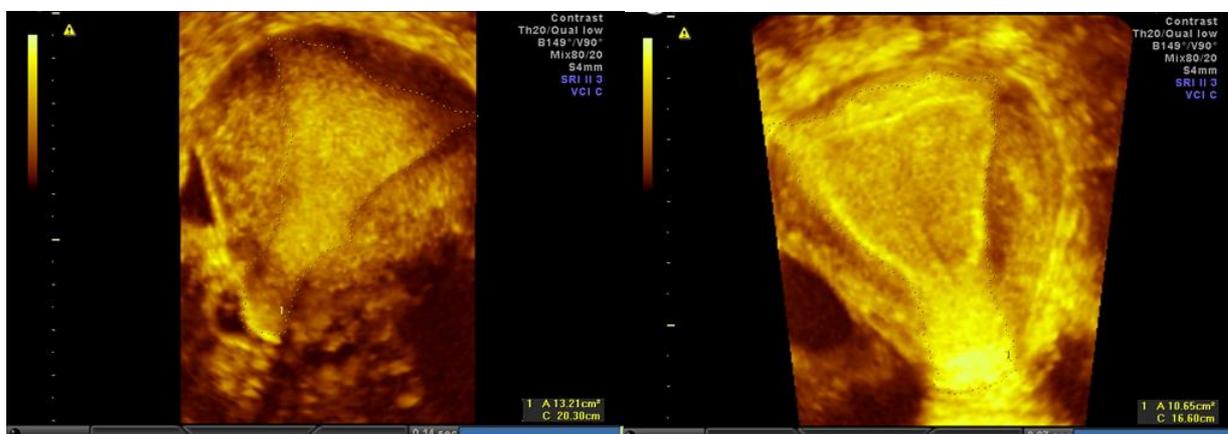
**Рис. 4.4.** Трёхмерная реконструкция полости матки с правильным расположением ЛНГ-РС Мирена при менометроррагии

У 3 пациенток с *произошедшими экспульсиями* отмечались невыраженные деформации полости матки вследствие перенесенной ранее консервативной миомэктомии и гистероскопических вмешательств (рис. 4.5).



**Рис.4.5.** Деформации полости матки вследствие оперативных вмешательств

У остальных 4 пациенток с *произошедшими экспульсиями* отмечалось увеличение площади полости матки без ее деформации (рис. 4.6).

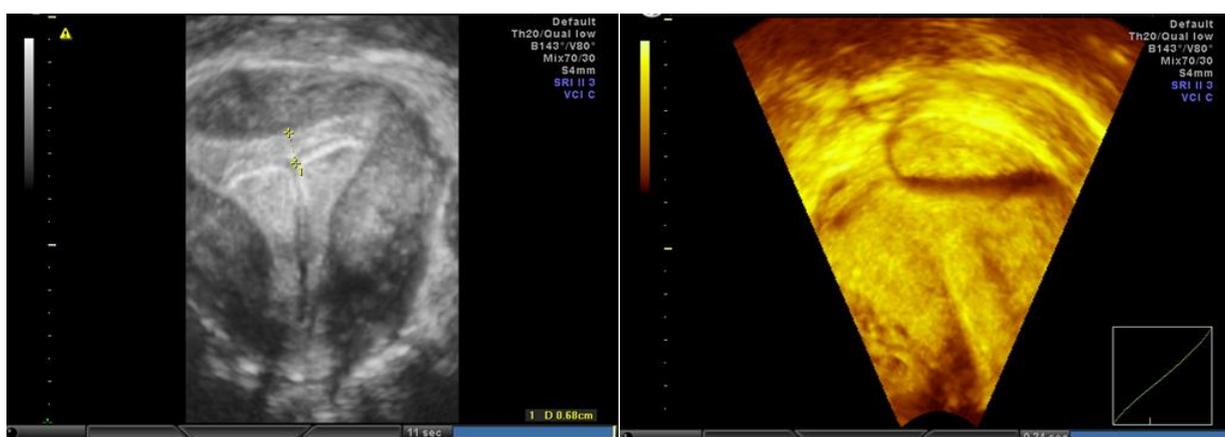


**Рис.4.6.** Увеличение площади полости матки без ее деформации

У 33 женщин I клинической группы с менометроррагиями (носительницы ЛНГ-РС Мирена и с произошедшей экспульсией) средняя площадь полости матки составила  $8,19 \pm 2,07 \text{ см}^2$  ( $5,08\text{--}13,62 \text{ см}^2$ ). Средняя площадь полости матки у пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена этой клинической группы составила  $7,51 \pm 0,96 \text{ см}^2$  (от  $5,26 \text{ см}^2$  до  $8,73 \text{ см}^2$ ).

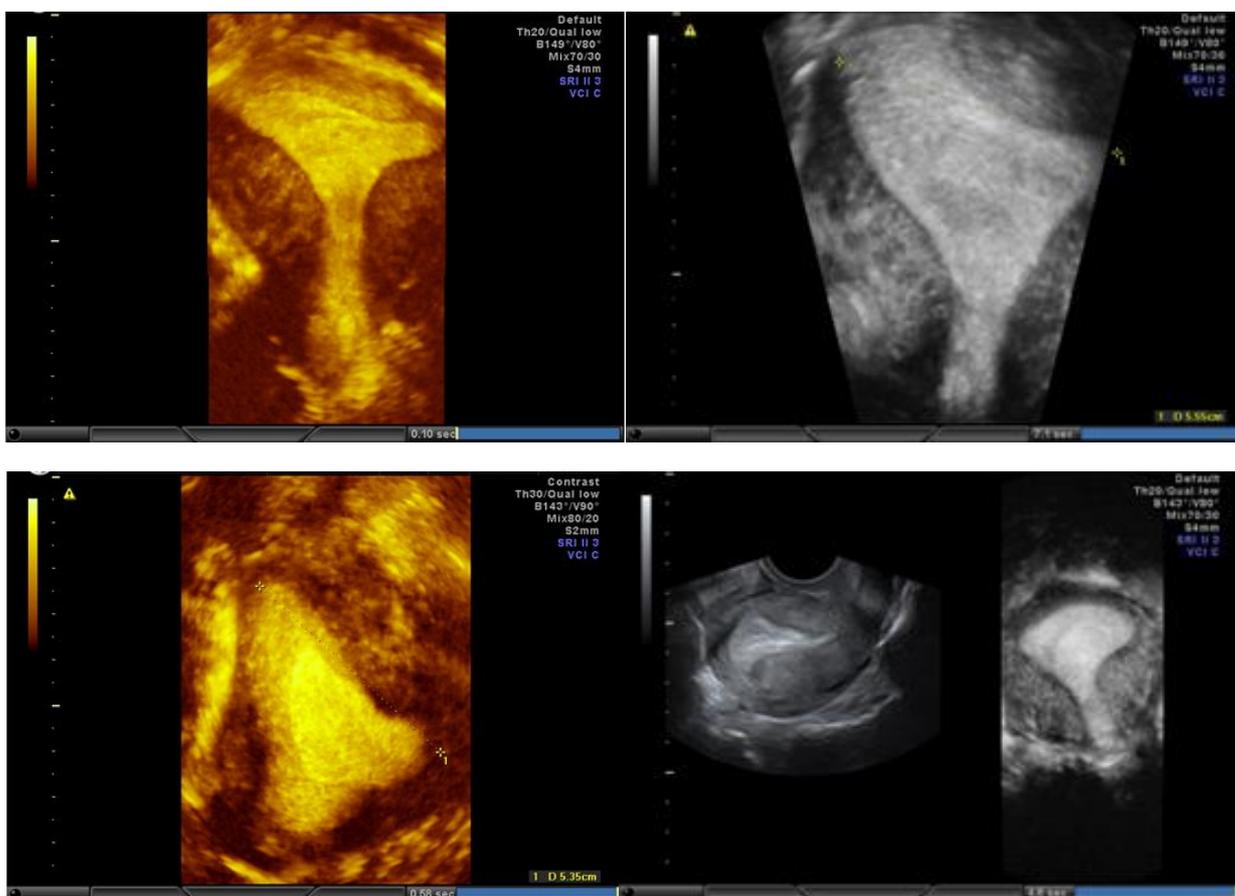
У 7 (21,2%) пациенток I клинической группы с менометроррагиями с произошедшими экспульсиями площадь полости матки в среднем составляла  $10,72 \pm 3,09 \text{ см}^2$  ( $5,08\text{--}13,62 \text{ см}^2$ ). Из 3 пациенток с произошедшими экспульсиями и невыраженной деформацией полости матки вследствие перенесенной ранее консервативной миомэктомии и гистероскопических вмешательств только у одной площадь полости превышала  $9 \text{ см}^2$ .

У 36 женщин I клинической группы с аденомиозом (носительницы ЛНГ-РС Мирена и с произошедшей экспульсией) средняя площадь полости матки составила  $8,76 \pm 2,51 \text{ см}^2$  ( $5,24\text{--}16,12 \text{ см}^2$ ). Из них экспульсия произошла у 10 (27,8%) пациенток с этой нозологией (55,6% от всех (18) экспульсий в I клинической группе). Площадь полости матки у них составляла в среднем  $11,35 \pm 3,52 \text{ см}^2$  ( $5,24\text{--}16,12 \text{ см}^2$ ). Эти же параметры полости матки отмечались при дислокациях ЛНГ-РС Мирена (рис 4.7).



**Рис 4.7.** Дислокация ЛНГ-РС Мирена

В этой же подгруппе у пациенток с произошедшими экспульсиями отмечалось наибольшее количество деформаций полости матки (60%) вследствие локальных утолщений миометрия, индуцированных аденомиотическим его поражением (очаговая или узловая форма) (рис. 4.8), из них у 3 площадь полости превышала  $9 \text{ см}^2$ .

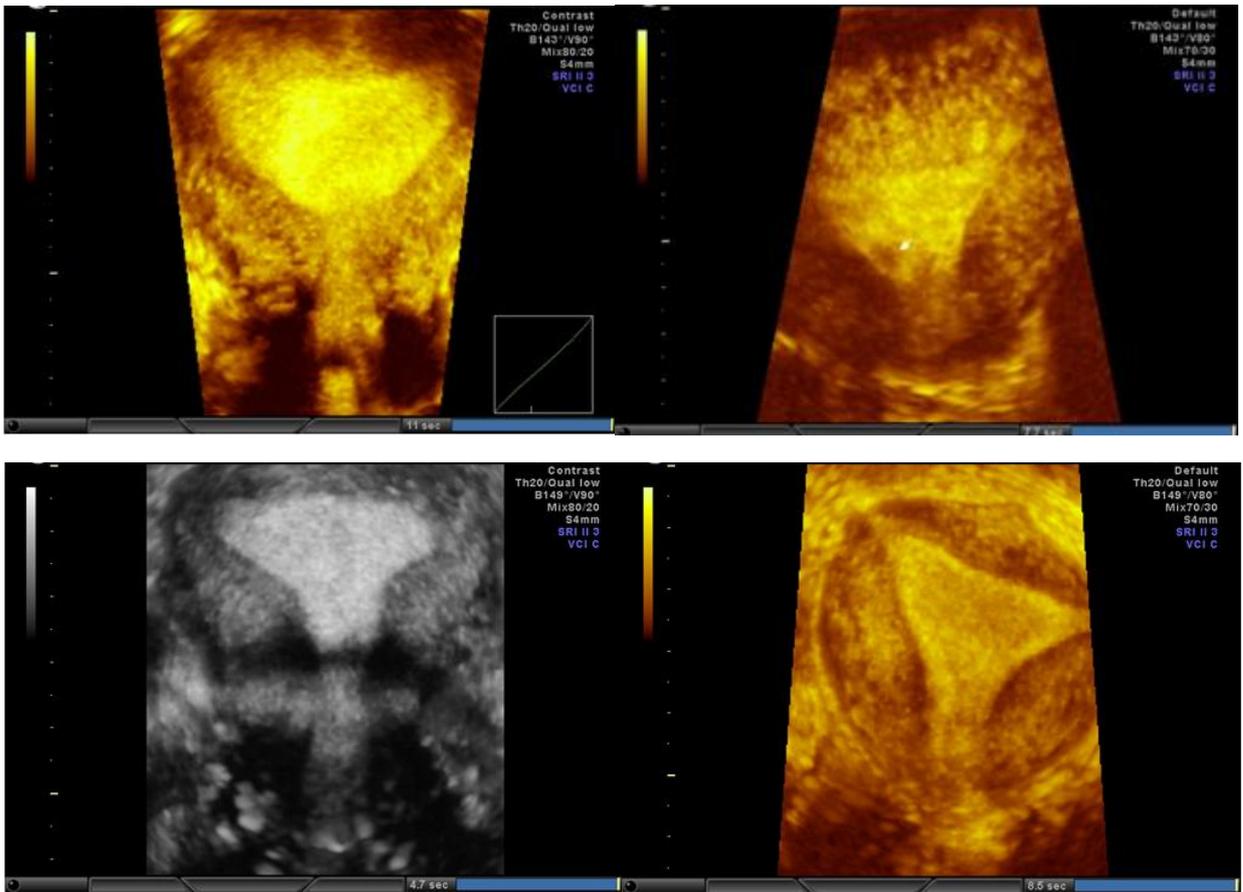


**Рис.4.8.** Деформации полости матки при аденомиозе II-III степени; площадь полости матки  $>9 \text{ см}^2$

У 4-х пациенток форма площади полости матки приближалась к правильной, но величина площади полости превышала  $9 \text{ см}^2$  (рис. 4.9).

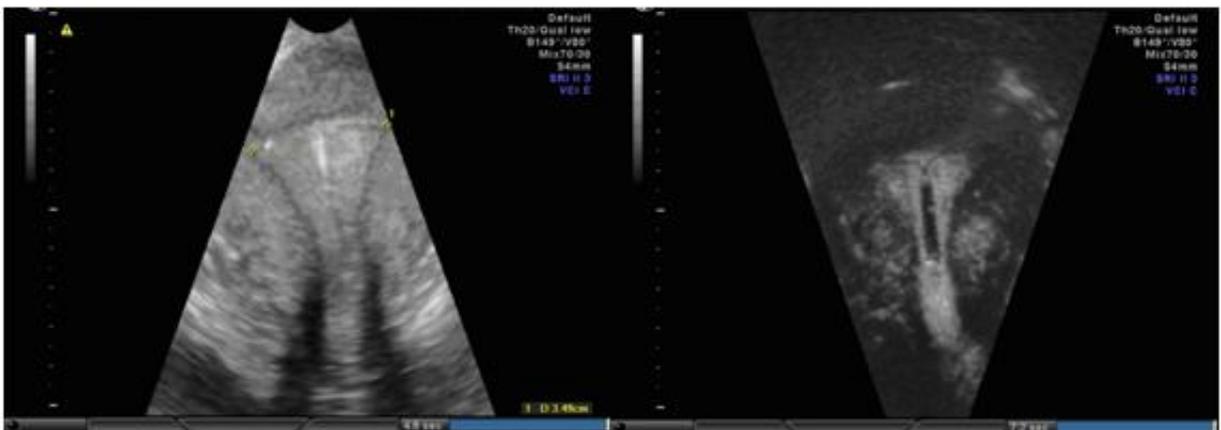
Средняя площадь полости матки у пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена этой подгруппы составила  $7,77 \pm 0,83 \text{ см}^2$  (от  $5,51 \text{ см}^2$  до  $9,34 \text{ см}^2$ ).

Следует также отметить, что у 65,6 % пациенток с аденомиозом II – III степени распространения отмечалась латеральная ротация тела матки относительно продольной плоскости сканирования, что значительно затрудняло получение изображения виртуальной полости матки в коронарном сечении. С подобной же проблемой мы столкнулись при наличии ретроцервикального эндометриоза, верифицированного при лапароскопии, когда отмечалась фронтальная ротация матки относительно сагиттальной плоскости сканирования со смещением дна матки кзади.



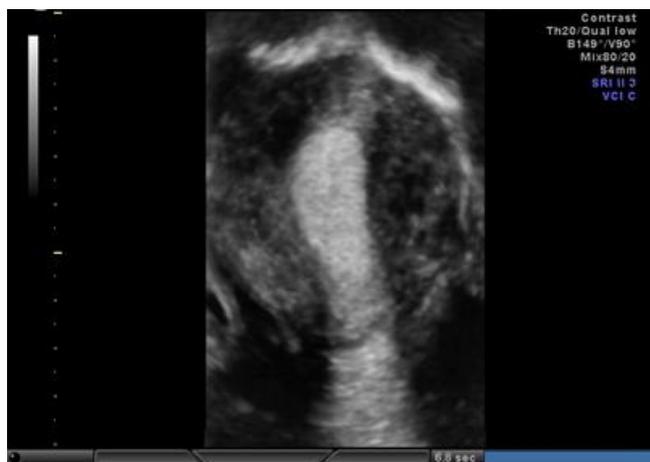
**Рис. 4.9.** Экспульсия при правильной форме площади полости матки, аденомиоз II-III степени, площадь полости матки  $>9 \text{ см}^2$

И, наконец, из 35 пациенток I клинической группы с рецидивирующей гиперплазией эндометрия) виртуальная полость матки имела правильную треугольную форму (рис. 4.10).



**Рис. 4.10.** Трёхмерная реконструкция полости матки с правильным расположением ЛНГ-РС Мирена при гиперплазии

У 1 пациентки из этой подгруппы ЛНГ-РС Мирена была удалена в первые дни в связи с выраженным болевым синдромом (расстояние между трубными углами полости матки составляло 0,9 см), рис. 4.11.



**Рис. 4.11.** Трёхмерная реконструкция полости матки у пациентки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и произошедшей экспульсией ЛНГ-РС Мирена (L = 0,9 см)

Площадь полости у пациенток с гиперплазией эндометрия (n=34) составляла в среднем  $6,94 \pm 0,71 \text{ см}^2$  (5,78–8,52  $\text{см}^2$ ), а расстояние между трубными углами  $3,54 \pm 0,36$  см (2,34 – 4,24 см). Экспульсия произошла также у одной пациентки с расстоянием между трубными углами 2,34 см) (рис. 4.12).



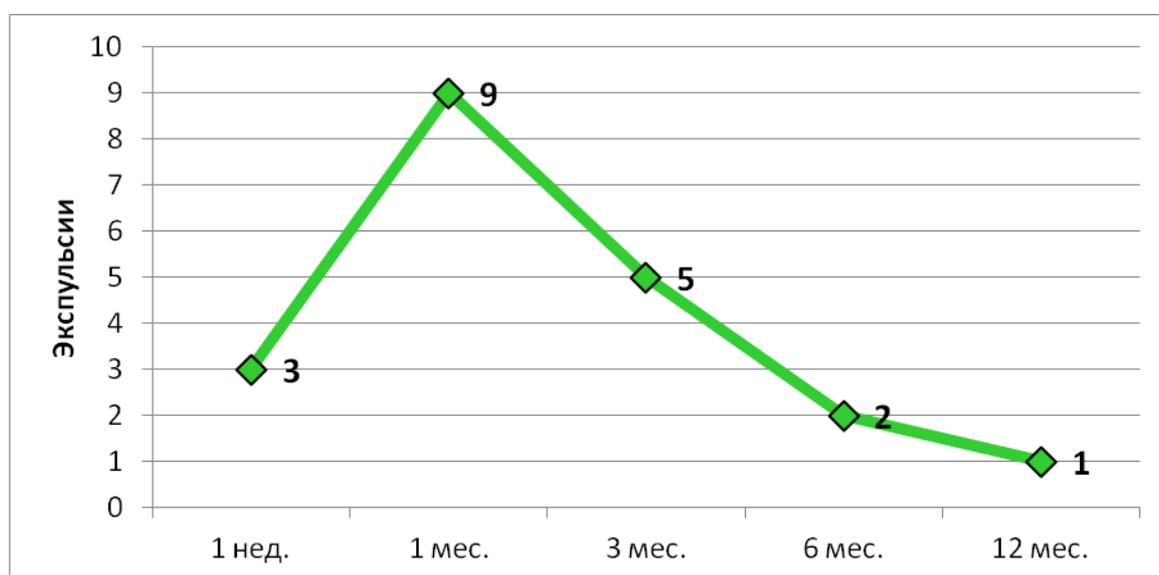
**Рис. 4.12.** Полость матки у пациентки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и дислокацией (в дальнейшем – экспульсией) ЛНГ-РС Мирена (L = 2,34 см)

Таким образом, в данной клинической подгруппе отмечался минимальный процент экспульсий - 2,9% ( у 1 из 34), что составляет 5,6 % от всех (18) экспульсий в I клинической группе.

У пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена с гиперплазией эндометрия из I клинической группы площадь полости составила  $6,97 \pm 0,71 \text{ см}^2$  ( $5,78 - 8,52 \text{ см}^2$ ) при расстоянии между трубными углами  $3,58 \pm 0,29 \text{ см}$  ( $2,95 - 4,24 \text{ см}$ ) и длине полости  $4,57 \pm 0,56 \text{ см}$  ( $3,32 - 5,48 \text{ см}$ ).

Далее были изучены пациентки II клинической группы с уже состоявшимися экспульсиями.

Данные о временной характеристике произошедших экспульсий (см. гл.3) приведены на рис. 4.13.



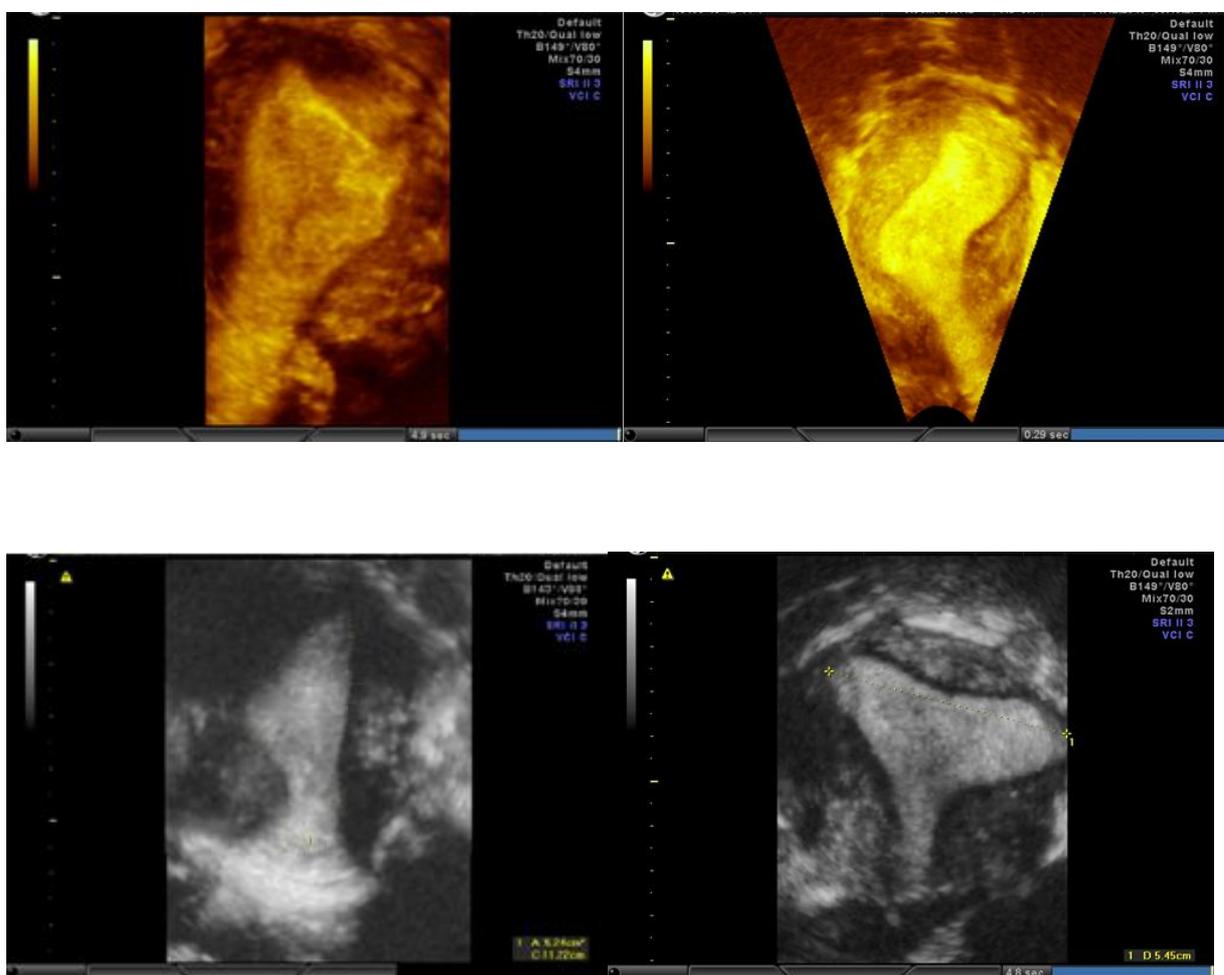
**Рис.4.13.** Количество и сроки произошедших экспульсий во II клинической группе

При рассмотрении 10 пациенток из II клинической группы с менометроррагиями с уже произошедшими экспульсиями установлено, что средняя площадь полости матки у них составила  $9,17 \pm 2,78 \text{ см}^2$  (от  $6,22 \text{ см}^2$  до  $16,22 \text{ см}^2$ ), расстояние между трубными углами  $4,38 \pm 0,68 \text{ см}$  ( $3,45 - 6,14 \text{ см}$ ).

У 5 женщин из этой же клинической группы с аденомиозом средняя площадь полости матки составила  $10,27 \pm 2,32 \text{ см}^2$  (от  $7,12 \text{ см}^2$  до  $12,54 \text{ см}^2$ ), расстояние между трубными углами —  $4,23 \pm 0,67 \text{ см}$  ( $3,45 - 5,12 \text{ см}$ ).

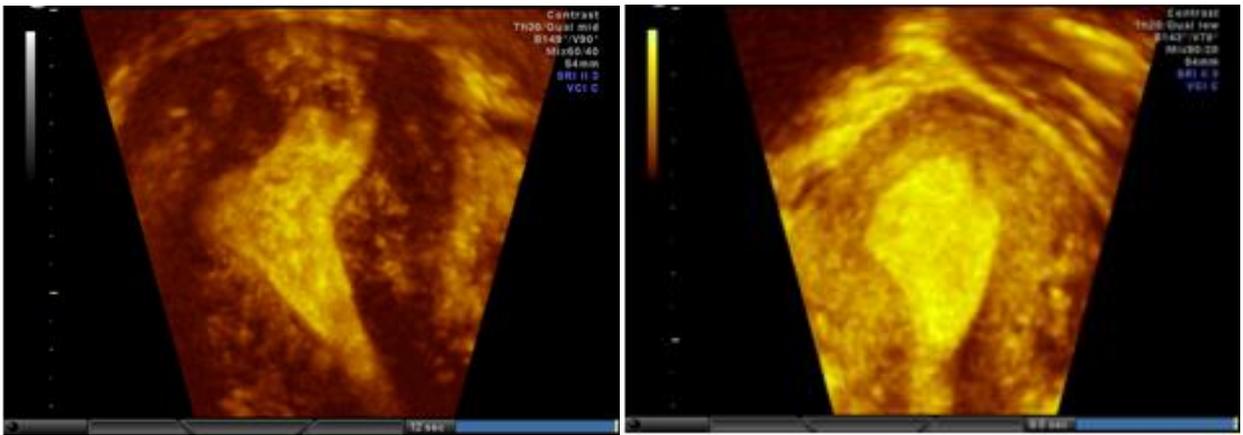
У 70% пациенток (14 из 20) II клинической группы отмечались выраженные деформации полости, вероятно, послужившие причиной экспульсий (рис. 4.14).

При этом при определении величины площади полости матки и расстояния между трубными углами у пациенток с деформацией и увеличением площади были получены следующие результаты: при деформации полости матки у пациенток II клинической группы средняя площадь полости матки составила  $7,46 \pm 0,86 \text{ см}^2$  (от  $6,22 \text{ см}^2$  до  $8,92 \text{ см}^2$ ), расстояние между трубными углами –  $4,03 \pm 0,41 \text{ см}$  ( $3,45 - 4,92 \text{ см}$ ); при увеличенной ( $>9 \text{ см}^2$ ) площади полости матки среднее значение площади полости матки составила  $12,32 \pm 2,22 \text{ см}^2$  (от  $9,98 \text{ см}^2$  до  $16,22 \text{ см}^2$ ), расстояние между трубными углами –  $5,01 \pm 0,65 \text{ см}$  ( $4,37 - 6,14 \text{ см}$ ).



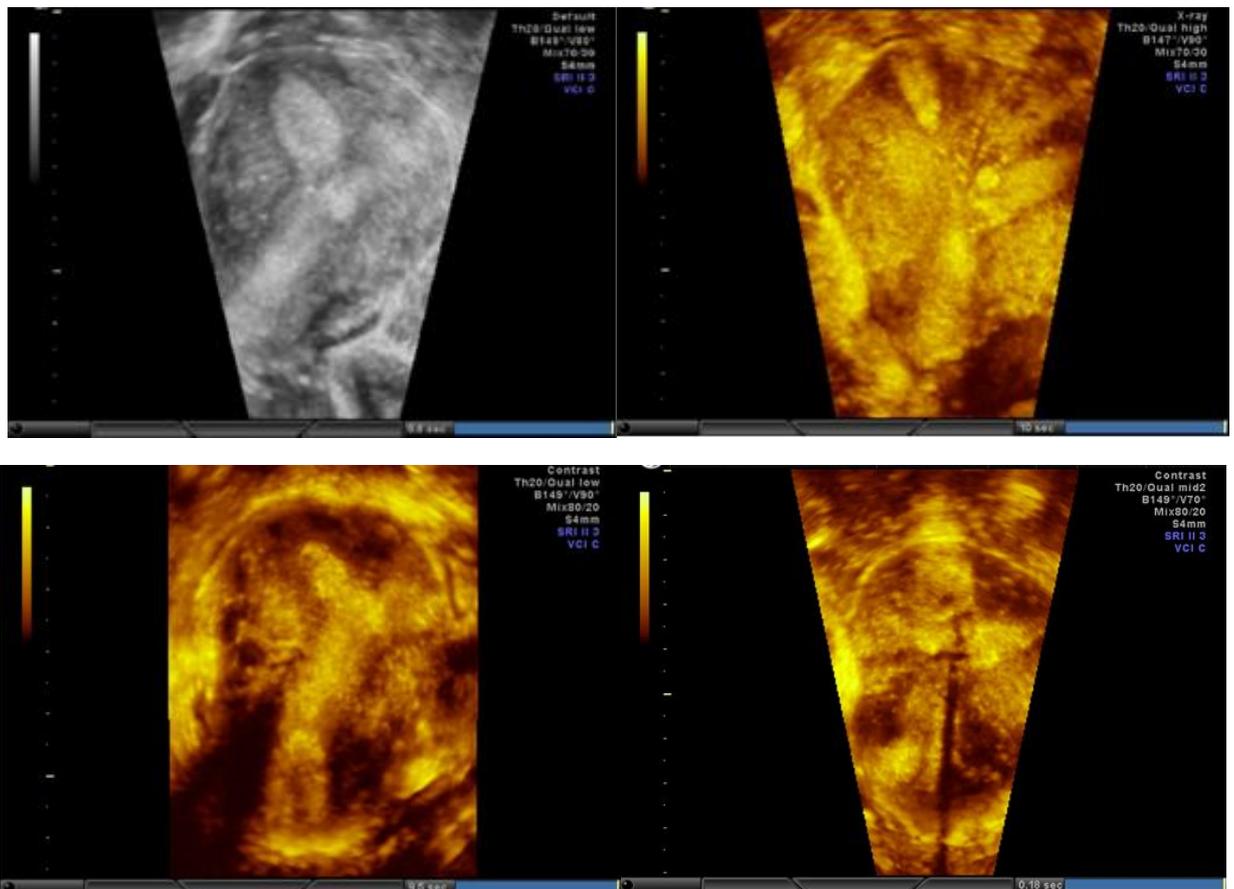
**Рис. 4.14.** Деформация полости матки у пациенток с произошедшими экспульсиями

У 2 пациенток с гиперплазиями эндометрия из этой же клинической группы выявлены деформации полости матки вследствие перенесенных ранее консервативных миомэктомий (рис. 4.15).



**Рис. 4.15.** Изображение полости матки при рецидивирующей гиперплазии эндометрия и произошедшей экспульсией ВМС и деформации вследствие миомэктомии

Отдельно стоит коснуться деформаций полости матки вследствие адгезивного процесса. У 3 пациенток II клинической группы с произошедшими экспульсиями отмечались синехии разной степени выраженности, что вызывало значительную деформацию полости и делало практически невозможным измерение площади полости матки (рис. 4.16).



**Рис. 4.16.** Экспульсия при деформации полости матки вследствие ее частичной облитерации

В таблицах 4.1 – 4.3 мы обобщили полученные количественные значения ультразвуковых характеристик виртуальной полости матки: виртуальной площади полости, ее длины, а также поперечного размера в области трубных углов у пациенток I, II клинических групп (носительниц ВМС и с произошедшей экспульсией) и группы контроля для сравнительного анализа полученных результатов.

Таблица 4.1.

Площадь полости матки при трехмерной эхографии (см<sup>2</sup>) у обследуемых пациенток

Группы и подгруппы	I клин. Группа (n = 104*)		II клин. группа Экспульсия	Контрольная группа (n = 20)
	экспульсия, дистопия (Iэ) (n = 18)	носительницы (IIн) (n = 85)	(IIэ) (n = 20)	
По группе в целом	10,81 ± 3,38 5,08–16,12 P <sub>Iэ-К</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,001 P <sub>Iэ-II</sub> > 0,1	7,38 ± 0,89 5,26–9,34 P <sub>IIн-К</sub> <0,05 P <sub>IIн-II</sub> <0,001	9,17 ± 2,78 6,22–16,22 (n = 17) P <sub>II-К</sub> <0,01	6,81 ± 1,15 4,50–8,66
Менометроррагии	10,72 ± 3,09 5,08–13,62 (n = 7) P <sub>Iэ-К</sub> <0,0001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,001 P <sub>Iэ-II</sub> > 0,3	7,51 ± 0,96 5,26–8,73 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> <0,05 P <sub>IIн-II</sub> <0,05	9,19±2,99 6,84 – 16,22 (n = 10) P <sub>II-К</sub> <0,01	
Аденомиоз	11,35 ± 3,52 5,24–16,12 (n = 10) P <sub>Iэ-К</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,001 P <sub>Iэ-II</sub> > 0,5	7,77 ± 0,83 5,51–9,34 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> <0,01 P <sub>IIн-II</sub> =0,01	10,27±2,32 7,12 – 2,54 (n = 5) P <sub>II-К</sub> <0,0001	
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	6,09 (n = 1)	6,97 ± 0,71 5,78–8,52 (n = 33) P <sub>IIн-К</sub> > 0,05	6,22; 6,54 (n = 2)	

*Примечание:* данные приведены в виде M±SD . P<sub>Iэ-К</sub>; P<sub>IIн-К</sub>; P<sub>II-К</sub>; P<sub>Iэ-II</sub>; P<sub>IIн-II</sub>; P<sub>Iэ-IIн</sub> – вероятность различия между соответствующими группами. \* – у 1 пациентки из I кл. группы ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

Таблица 4.2.

Длина полости матки при трехмерной эхографии (см) у обследуемых пациенток

Группы и подгруппы	I клин. Группа (n = 104*)		II клин. группа Экспульсия (IIэ) (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
	экспульсия, дистоция (Iэ) (n = 18)	носительницы (IIн) (n = 85)		
В целом по группе	4,68 ± 0,70 3,78–6,02 P <sub>Iэ-К</sub> > 0,2 P <sub>Iэ-IIн</sub> P <sub>Iэ-II</sub>	4,57 ± 0,64 3,14–5,95 P <sub>IIн-К</sub> > 0,3 P <sub>IIн-II</sub>	4,70 ± 0,48 3,88–5,53 (n = 17) P <sub>II-К</sub> > 0,1	4,43 ± 0,67 3,32–5,94
Менометроррагии	4,55 ± 0,55 3,86–5,24 (n = 7) P <sub>Iэ-К</sub> > 0,5 P <sub>Iэ-IIн</sub> P <sub>Iэ-II</sub>	4,58 ± 0,69 3,14–5,95 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> > 0,4 P <sub>IIн-II</sub>	4,49 ± 0,42 3,78–5,12 (n = 10) P <sub>II-К</sub> > 0,8	
Аденомиоз	4,80 ± 0,83 3,78–6,02 (n = 10) P <sub>Iэ-К</sub> > 0,2 P <sub>Iэ-IIн</sub> P <sub>Iэ-II</sub>	4,56 ± 0,70 3,24–5,95 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> > 0,5 P <sub>IIн-II</sub>	4,82 ± 0,61 3,98–5,53 (n = 5) P <sub>II-К</sub> > 0,2	
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	4,50 (n = 1)	4,57 ± 0,56 3,32–5,48 (n = 33) P <sub>IIн-К</sub> > 0,4	4,22; 5,22 (n = 2)	

*Примечание:* данные приведены в виде M±SD . P<sub>Iэ-К</sub>; P<sub>IIн-К</sub>; P<sub>II-К</sub>; P<sub>Iэ-IIн</sub>; P<sub>IIн-II</sub>; P<sub>Iэ-II</sub> – вероятность различия между соответствующими группами. \* – у 1 пациентки из I кл. группы ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

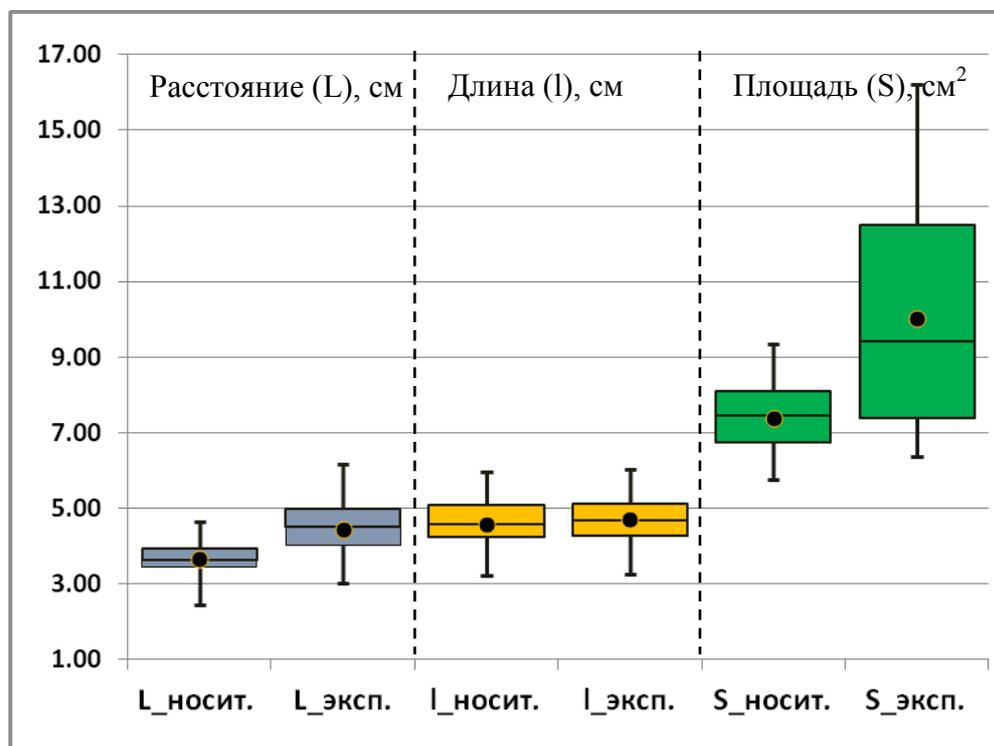
Таблица 4.3.

Ширина полости матки при трехмерной эхографии (см) у обследуемых пациенток

Группы и подгруппы	I клин. группа (n = 104*)		II клин. группа Экспульсия	Контрольная группа (n = 20)
	экспульсия, дистоция (Iэ) (n = 18)	носительницы (IIн) (n = 85)	(IIэ) (n = 20)	
В целом по группе	4,47 ± 0,97 2,34–6,14 P <sub>Iэ-К</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIэ</sub> > 0,7	3,64 ± 0,36 2,92–4,62 P <sub>IIн-К</sub> > 0,4 P <sub>IIн-IIэ</sub> <0,001	4,38±0,68 3,45 – 6,14 (n = 17) P <sub>IIэ-К</sub> <0,001	3,56 ± 0,38 2,98–4,27
Менометроррагии	4,52 ± 0,91 2,68–5,23 (n = 7) P <sub>Iэ-К</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,01 P <sub>Iэ-IIэ</sub> = N.S.	3,73 ± 0,38 2,92–4,18 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> > 0,1 P <sub>IIн-IIэ</sub> <0,01	4,48±0,78 3,56 – 6,14 (n = 10) P <sub>IIэ-К</sub> <0,001	
Аденомиоз	4,65 ± 0,84 3,23–6,14 (n = 10) P <sub>Iэ-К</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIн</sub> <0,001 P <sub>Iэ-IIэ</sub> > 0,4	3,64 ± 0,40 3,02–4,62 (n = 26) P <sub>IIн-К</sub> > 0,5 P <sub>IIн-IIэ</sub> <0,05	4,23±0,67 3,45 – 5,12 (n = 5) P <sub>IIэ-К</sub> <0,02	
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	2,34 (n = 1)	3,58 ± 0,29 2,95–4,24 (n = 33) P <sub>IIн-К</sub> > 0,8	4,32; 4,21 (n = 2)	

*Примечание:* данные приведены в виде M±SD. P<sub>Iэ-К</sub>; P<sub>IIн-К</sub>; P<sub>IIэ-К</sub>; P<sub>Iэ-IIн</sub>; P<sub>IIн-IIэ</sub>; P<sub>Iэ-IIэ</sub> – вероятность различия между соответствующими группами. \* – у 1 пациентки из I кл. группы ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом.

На рисунке 4.17 приведены количественные параметры полости матки у носительниц ЛНГ-РС Мирена и при их экспульсиях в сравнении.



**Рис. 4.17.** Характеристика количественных параметров виртуальной площади полости матки пациенток носительниц ЛНГ-РС Мирена, и при ее экспульсии

Нам показалось интересным проведение сравнительной характеристики тех же параметров (количественных и качественных) виртуальной полости матки у пациенток I и II клинических групп в зависимости от нозологической формы заболевания (табл. 4.4).

Подгруппы пациенток с менометроррагиями, аденомиозом и рецидивирующими гиперплазиями эндометрия составили женщины из I и II клинических групп с данной нозологией, как носительницы ЛНГ-РС Мирена, так и с произошедшими экспульсиями.

Как видно из таблицы, длина полости матки во всех трех подгруппах как у женщин носительниц ЛНГ-РС Мирена так и с произошедшими экспульсиями достоверно не различалась ( $P > 0,05$ ), в то время как площадь полости матки в случаях экспульсий, независимо от нозологии, превышала  $9 \text{ см}^2$ , та же закономерность отмечалась при сравнении расстояния между трубными углами: в случаях экспульсий оно превышало 4,5 см. Фактически, можно считать доказанным, что причинами экспульсий в обсуждаемых

случаях является не нозологическая форма заболевания, а параметры виртуальной площади полости матки, что расходится с мнением некоторых авторов [97, 106, 107].

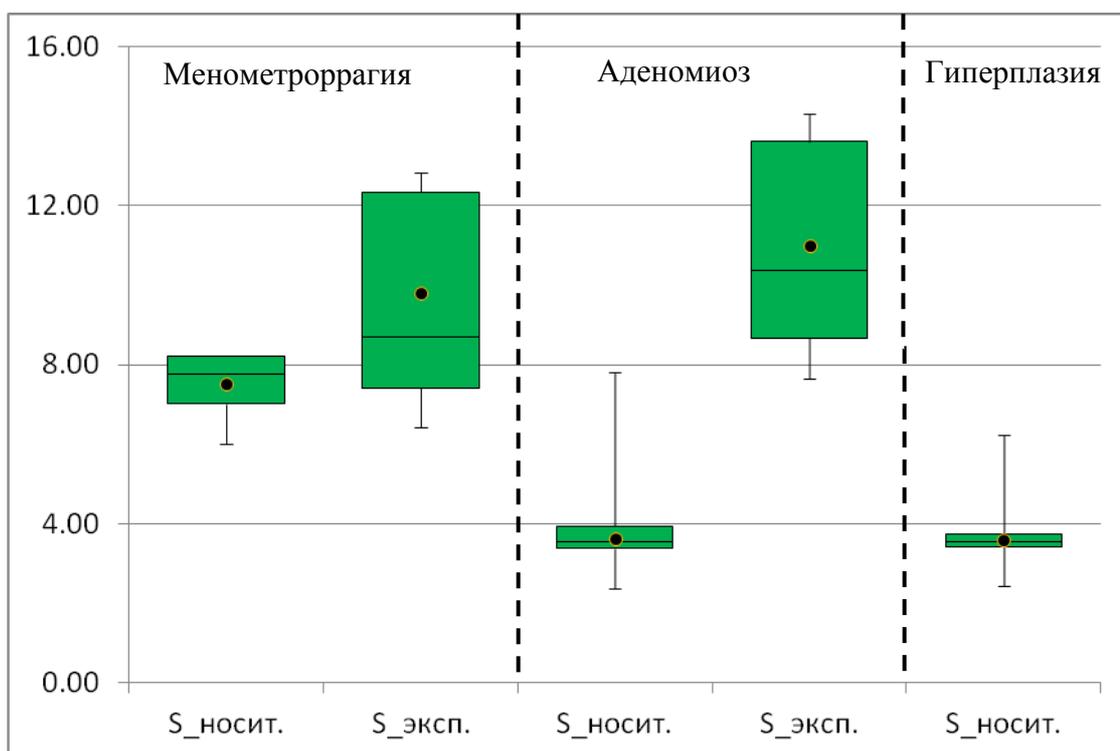
Таблица 4.4.

Количественные характеристики виртуальной площади полости матки по нозологиям

Показатель	Менометроррагия n=43		Аденомиоз n=41		Рецидивирующая гиперплазия эндометрия n=36	
	эспульсии n=17 (ММЭ)	носит. n=26 (ММН)	эспульсии n=15 (АЭ)	носит. n=26 (АН)	эспульсии n=3 (ГПЭ)	носит. n=33 (ГПН)
Площадь полости матки, см <sup>2</sup>	9,82 ± 3,04	7,51 ± 0,96	10,99 ± 3,13	7,77 ± 0,83	6,22	6,97 ± 0,71
	5,08–16,22	5,26–8,73	5,24–16,22	5,51–9,34	6,54	5,78–8,52
	$P_{ММЭ-АЭ} > 0,3$	$P_{ММН-АН} > 0,3$ $P_{ММН-ГПН} < 0,5$		$P_{АД-ГПН} < 0,001$	6,09	
Длина полости матки, см	4,60±0,47	4,58 ± 0,69	4,81 ± 0,74	4,56 ± 0,70	4,22	4,57 ± 0,56
	3,86 – 5,24	3,14–5,95	3,78–6,02	3,24–5,95	5,22	3,32–5,48
	$P_{ММЭ-АЭ} > 0,3$	$P_{ММН-АН} = N.S.$ $P_{ММН-ГПН} = N.S.$		$P_{АД-ГПН} = N.S.$	4,50	
Расстояние между трубными углами, см	4,50 ± 0,81	3,73 ± 0,38	4,51 ± 0,79	3,64 ± 0,40	4,32	3,58 ± 0,29
	2,68–6,14	2,92–4,18	3,23–6,14	3,02–4,62	4,21	2,95–4,24
	$P_{ММЭ-АЭ} = N.S.$	$P_{ММН-АН} > 0,5$ $P_{ММН-ГПН} > 0,5$		$P_{АД-ГПН} > 0,5$	2,34	

*Примечание:* данные приведены в виде  $M \pm SD$ .  $P_{ММЭ-АЭ}$ ;  $P_{ММН-АН}$ ;  $P_{ММН-ГПН}$ ;  $P_{АН-ГПН}$  – вероятность различия между соответствующими подгруппами. \* – у 1 пациентки из I кл. группы ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом. Сравнить количественные параметры площади полости матки у пациенток с произошедшей экспульсией при рецидивирующей гиперплазии эндометрия с аналогичными данными пациенток при двух других нозологиях было невозможно по причине малого количества экспульсий при гиперплазии.

На рис. 4.18 приведены статистические описательные характеристики данных параметров.



**Рис. 4.18.** Графическое представление количественных характеристик виртуальной площади полости матки ( $S$ , см<sup>2</sup>) в зависимости от нозологии

У 41 пациентки из I, II клинических групп показанием к введению ЛНГ-РС Мирена послужил симптомный аденомиоз разной степени распространения и эти случаи, наш взгляд, заслуживают отдельного рассмотрения.

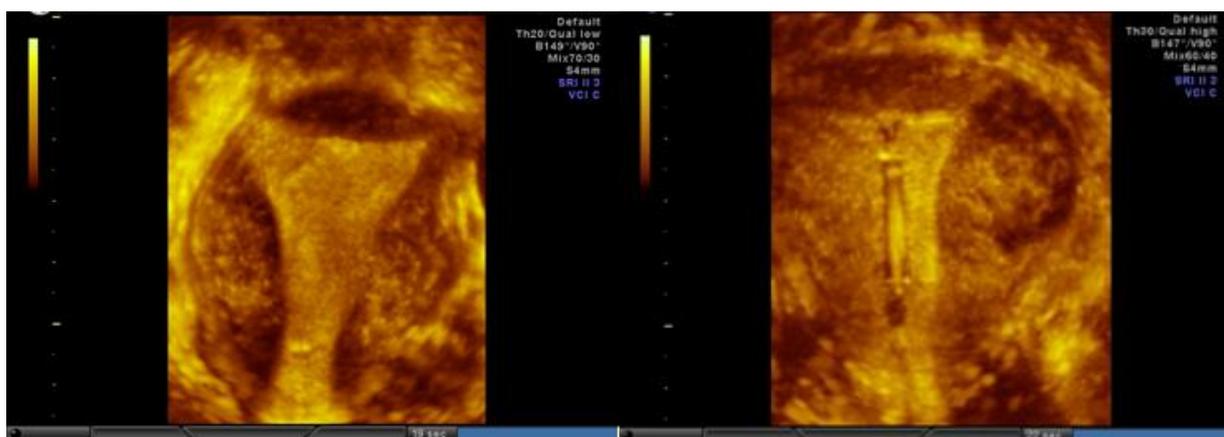
Степень распространения аденомиоза была установлена согласно общепризнанным в настоящее время дифференциально-диагностическим эхографическим критериям трехмерной эхографии, разработанным MUSA [113] и рекомендованными Всемирным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в качестве «золотого стандарта» диагностики этой патологии.

Кроме того, описанные выше изменения верифицированы при гистероскопии.

Так же, как и в наших предыдущих исследованиях [1, 5, 6], при анализе сонограмм обратило на себя внимание то обстоятельство, что у пациенток с аденомиозом степень распространения аденомиоза оказывала влияние на форму виртуальной полости матки. При более выраженных степенях распространения аденомиоза, а именно при II и III

степенях распространения, нередко наблюдались деформации полости, доступные визуализации при трехмерной ее реконструкции.

В подгруппе носительниц I степень распространения аденомиоза отмечалась у 21 пациентки. При I степени распространения аденомиоза почти у всех пациенток (90,5%), отмечалась правильная треугольная форма, схожая с формой полости матки здоровых женщин. У 2-х пациенток отмечалась дисморфическая форма полости ( T-shaped). Площадь полости матки (3D, VCI) при этом колебалась в пределах от 5,51 см<sup>2</sup> до 8,36 см<sup>2</sup>, составляя в среднем 7,57±0,74 см<sup>2</sup>. И хотя это превышение было невыраженным по сравнению с ее значениями у здоровых женщин, средние значения достоверно различались (p<0,05). Данные результаты проиллюстрированы ниже в виде сонограмм на рис. 4.19.



**Рис. 4.19.** Правильная треугольная форма при трехмерной ее реконструкции при аденомиозе I степени

Только у 5 пациенток наблюдалась II-III степень распространения аденомиоза. При рассмотрении формы полости матки, а также количественных ее параметров оказалось, что несмотря на значительную аденомиотическую трансформацию миометрия, проявляющуюся выраженном утолщении миометрия, полость матки у них имела правильную треугольную форму, а площадь полости в среднем составляла 8,60±0,67 см<sup>2</sup>. У двух носительниц из них площадь полости матки незначительно превышала пороговое

значение. В обоих этих случаях наблюдалась выраженная ретрофлексия матки. Описанный феномен, на наш взгляд, требует отдельного изучения.

При аденомиозе экспульсии наблюдались только при II-III степени распространения.

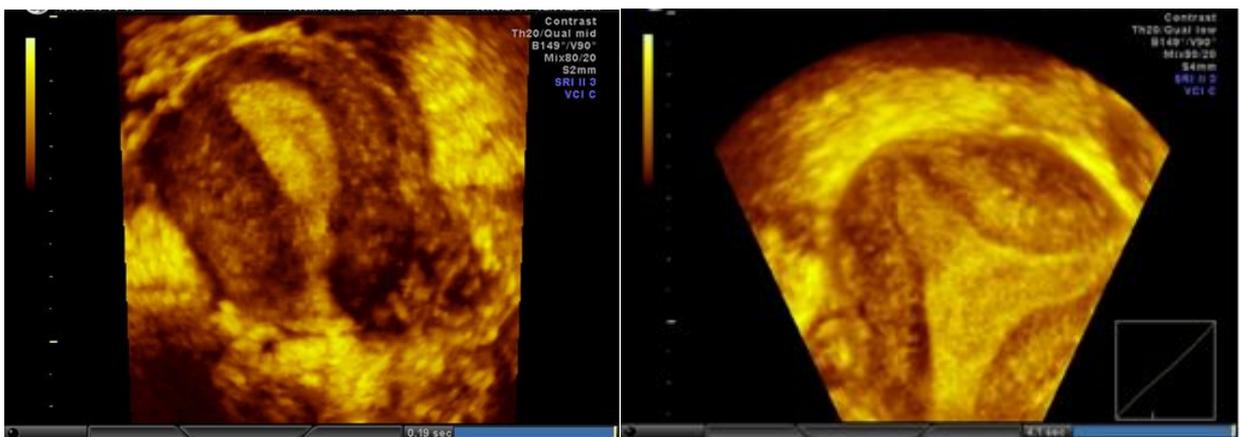
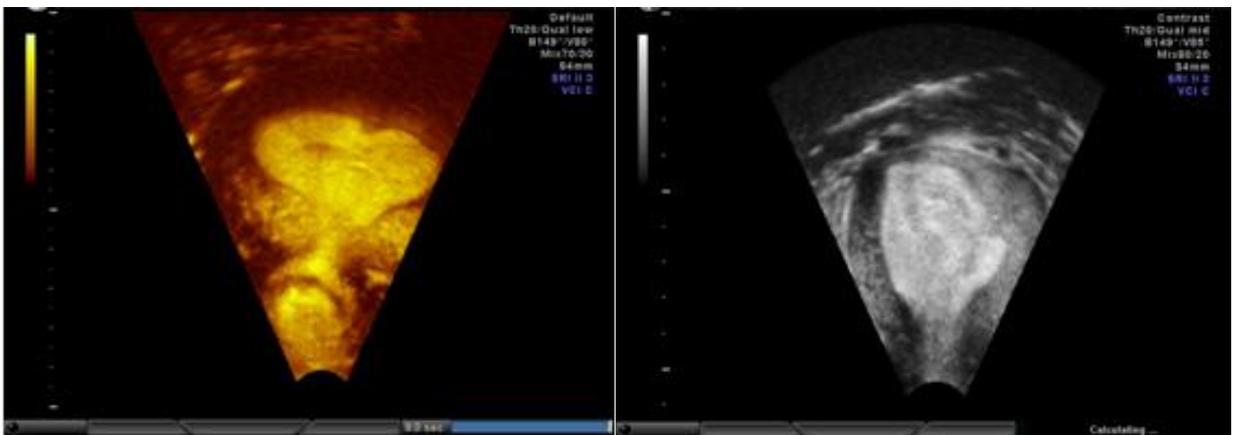
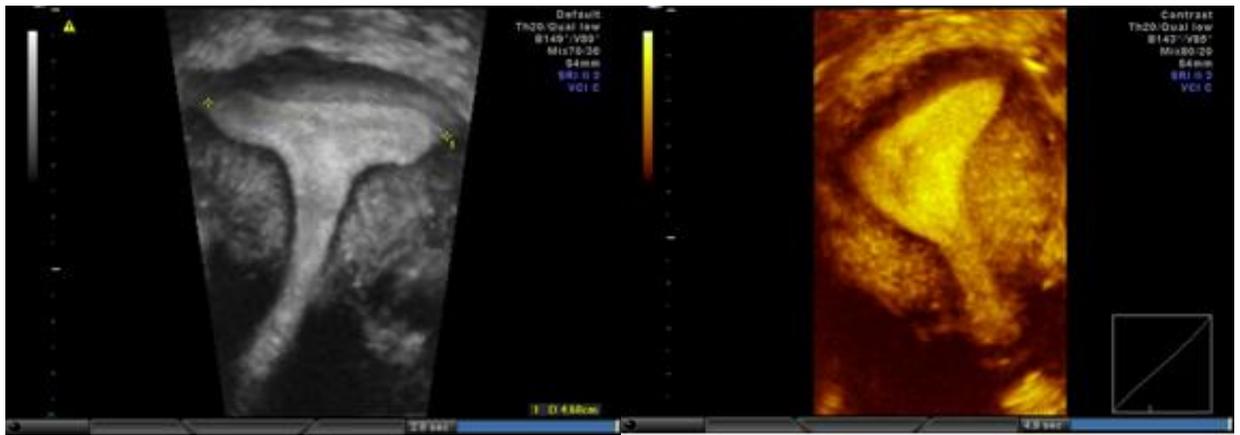
При аденомиозе II-III степени распространения у наших пациенток с экспульсиями при волюметрической реконструкции полости матки наблюдались: необычная форма полости матки, обусловленная наличием асимметрии в толщине стенок и очаговых образований, ее «расширение» (увеличение поперечного размера), а также неровность контуров, обусловленная наличием эндометриоидных гетеротопий в миометрии.

Так как, как уже было отмечено выше, форма виртуальной полости матки отличалась значительным разнообразием, мы попытались выделить наиболее часто встречающиеся варианты.

При диффузной форме внутреннего эндометриоза тела матки часто наблюдалась полость матки треугольной формы с увеличенным продольным размером и расширенным истмическим отделом (вариант «а»).

Для узловой формы была характерна полость матки треугольной формы с неровностью контуров вследствие изменения рельефа ее стенок (вариант «b»).

При диффузной и очаговой форме аденомиоза (в случаях сочетаний форм распределение производилось по преобладающему признаку) встречалось увеличение поперечного размера полости (ее расширение)- вариант «с» и увеличение и деформация полости вследствие локального выпячивания ее пораженных стенок, не обусловленных наличием миоматозных узлов или узлов аденомиоза, но вследствие локальных гиперплазий миометрия, в результате чего полость матки имела самые причудливые очертания (форма полости, напоминающая подслизистое расположение или центрипетальный рост миоматозного узла (закругленные контуры, округленные маточные углы, создающие артефакт «дефекта наполнения») - вариант «d» (рис. 4.20).



**Рис. 4.20.** Изображение описанных вариантов формы полости матки при выраженном аденомиозе

## 4.2 Диагностическая точность 3D ультразвуковых признаков в предикции осложнений при применении ЛНГ-РС Мирена

В результате анализа количественных параметров у пациенток I клинической группы были выявлены достоверные различия ( $P < 0,05$ ) средних значений виртуальной площади полости матки при сравнении пациенток с экспульсией и носительниц ЛНГ-РС Мирена по группе в целом и при менометроррагиях и аденомиозе. Та же тенденция выявлена и по отношению к ширине полости матки, в то время как ширина полости матки у всех женщин из группы контроля была менее 4,5 см. При этом значения длины полости матки при изучаемых нозологиях в данной группе достоверно не различались (рис. 4.21).



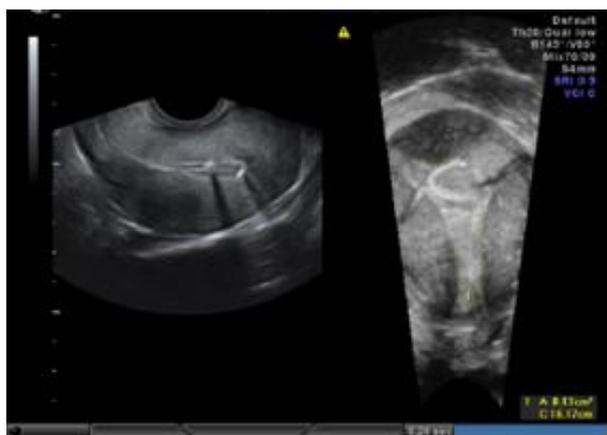
**Рис.4.21.** Количественные параметры полости у носительницы ЛНГ-РС Мирена с аденомиозом.

Как уже было отмечено выше, у всех пациенток I клинической группы перед введением ЛНГ-РС Мирена оценивалась форма полости матки, и она не вводилась при наличии субмукозных миоматозных узлов или аномалиях полости: таких, как двурогая матка или перегородка полости матки, являющихся официальными противопоказаниями к введению ЛНГ-РС Мирена. *Вместе с тем, как уже было отмечено выше, при трехмерной реконструкции полости матки нами были обнаружены различные ее*

деформации, вызванные аденомиотической трансформацией миометрия. Поскольку данные изменения формы полости матки ранее не описаны в литературе и не приведены в инструкции ЛНГ-РС Мирена как противопоказания, мы посчитали возможным введение ЛНГ-РС Мирена пациенткам с описанными УЗ находками.

При анализе формы полости матки пациенток I клинической группы после произошедшей экспульсии у 10 (55,6%) пациенток (1 – с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, 6 – с аденомиозом и 3 – с менометроррагиями) выявлены деформации полости в области дна, ребер матки.

Причем у 1 из 6 пациенток с аденомиозом выявлена выраженная деформация всех отделов полости матки с частичной ее облитерацией. У 60,0% (6) пациенток с аденомиозом II клинической группы экспульсии произошли в первые 3 мес. после введения системы ЛНГ-РС Мирена. Площадь полости матки у этих 10 пациенток колебалась от 5,24 до 16,12 см<sup>2</sup>, в среднем составляя 11,35±3,52 см<sup>2</sup>, причем у 3 из них площадь полости была менее 9,0 см<sup>2</sup> (чем объясняется большое значение стандартного отклонения), и фактически, причиной экспульсии у этих пациенток явились выраженные деформации полости матки безотносительно к величине площади полости (определение достоверности различия не являлось корректным в связи с малой выборкой).



**Рис. 4.22.** Деформация полости в области трубных углов при аденомиозе; дислокация ЛНГ-РС Мирена

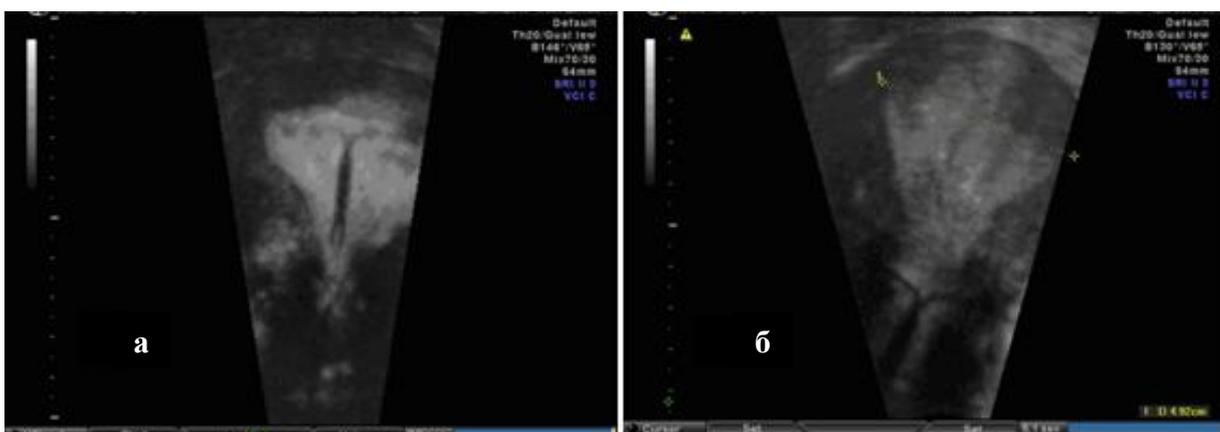
В 3 случаях при треугольной форме матки отмечали зауженный поперечный размер, закругленные углы и расширенный истмический отдел. Причем в 1 из 3 случаев

ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом, а в 2 случаях произошла экспульсия через 1 нед. (1 – при гиперплазии эндометрия и 1 – при менометроррагии). В обоих последних случаях расстояние между трубными углами при трехмерной реконструкции полости составило менее 2,8 см.

При анализе количественных параметров коронарного сечения полости матки наше внимание привлекло то обстоятельство, что у 12 (66,7%) из 18 пациенток I клинической группы с экспульсиями и дистопиями ширина полости матки в области трубных углов превышала 4,5 см (у 5 – с менометроррагиями и у 7 – с аденомиозом) (см. рис. 4.23; 4.24) (табл. 4.5).



**Рис. 4.23.** Трёхмерная реконструкция полости матки у пациенток с произошедшей экспульсией с расстоянием между трубными углами более 4,5 см и площадью полости более 9,0 см<sup>2</sup> (а,б)



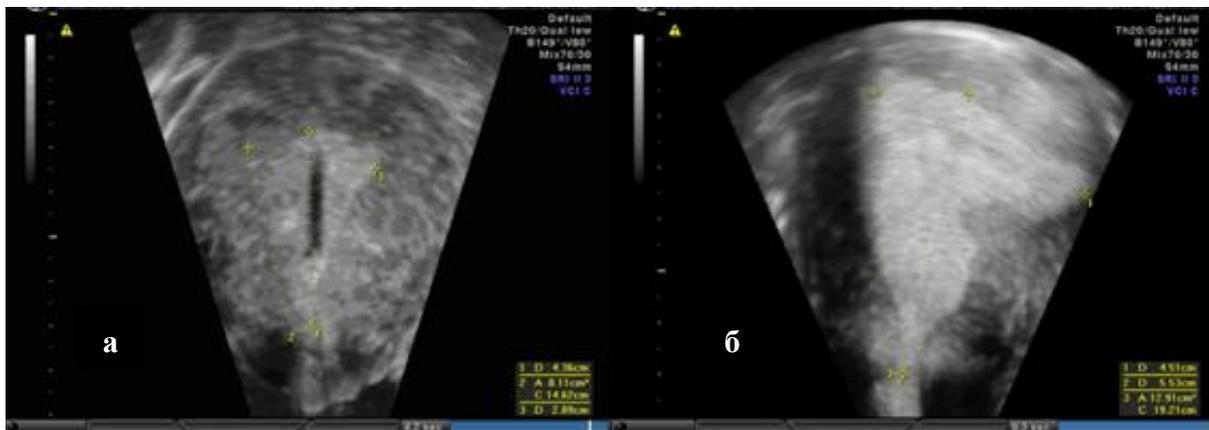
**Рис.4.24.** После введения ЛНГ-РС Мирена располагается в верхних отделах полости (L – 4,92 см) (а), через 1 мес. произошла экспульсия (б)

## Ультразвуковая характеристика полости матки у обследованных пациенток

Показатели	I клин. группа		II клин. группа Экспульсия (n = 20)	Группа сравнения (n = 26)
	Экспульсия, дистоция (n = 18)	Носительницы (n = 85)		
Деформация полости матки при трехмерной эхографии	10 (55,6%)	3 (3,5%)	14 (70%)	–
Площадь полости матки при трехмерной эхографии >9,0 см <sup>2</sup> в целом	12 (66,7%)	2 (2,4%)	6 (30%)	–
Площадь полости матки при трехмерной эхографии >9,0 см <sup>2</sup> при менометроррагии	5 (27,8%)	–	3 (15%)	–
Площадь полости матки при трехмерной эхографии >9,0 см <sup>2</sup> при аденомиозе	7 (70%)	2 (2,4%)	3 (15%)	–
Ширина полости матки при трехмерной эхографии >4,5 см в целом	12 (66,7%)	2 (2,4%)	6 (30%)	–
Ширина полости матки при трехмерной эхографии >4,5 см при менометроррагии	5 (27,8%)	–	3	–
Ширина полости матки при трехмерной эхографии >4,5 см при аденомиозе	7 (70%)	2 (2,4%)	3	–

*Примечание:* У 3 носительниц ЛНГ-РС Мирена, отнесенных в группу деформаций, отмечалась невыраженная асимметрия полости; в 2 случаях при расстоянии между трубными углами >4,5 см отмечалась незначительная дислокация ЛНГ-РС Мирена. В контрольной группе (n = 20) также не отмечалось деформаций и увеличения площади полости матки.

Длина полости матки у пациенток с правильным расположением ЛНГ-РС Мирена в группе контроля и в I группе при всех рассматриваемых нозологиях варьировала от 3,14 см до 6,02 см, но средние значения достоверно не различались ( $P > 0,05$ ) (рис. 4.25).



**Рис. 4.25.** Длина полости матки при трехмерной её реконструкция у носительницы ЛНГ-РС Мирена (а) и в случае её экспульсии (б)

При оценке с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса отмечается достоверность различий по наличию признаков «ширина полости матки в области трубных углов более 4,5 см», «площадь полости матки более 9,0 см<sup>2</sup>» у пациенток с экспульсией ЛНГ-РС Мирена ( $n = 38$ ) и пациенток носительниц ( $n = 105$ ) при  $P < 0,001$  и по наличию признака «деформация полости матки» при  $P < 0,001$ .

С целью установления ультразвуковых характеристик виртуальной полости матки, могущих служить предикторами экспульсий ЛНГ-РС Мирена, мы оценили диагностическую эффективность каждого из УЗ признаков путем расчета чувствительности (Sens.), специфичности (Spec.), положительного (PPV) и отрицательного (NPV) прогностических значений, коэффициентов правдоподобия (LR+, LR-) и точности.

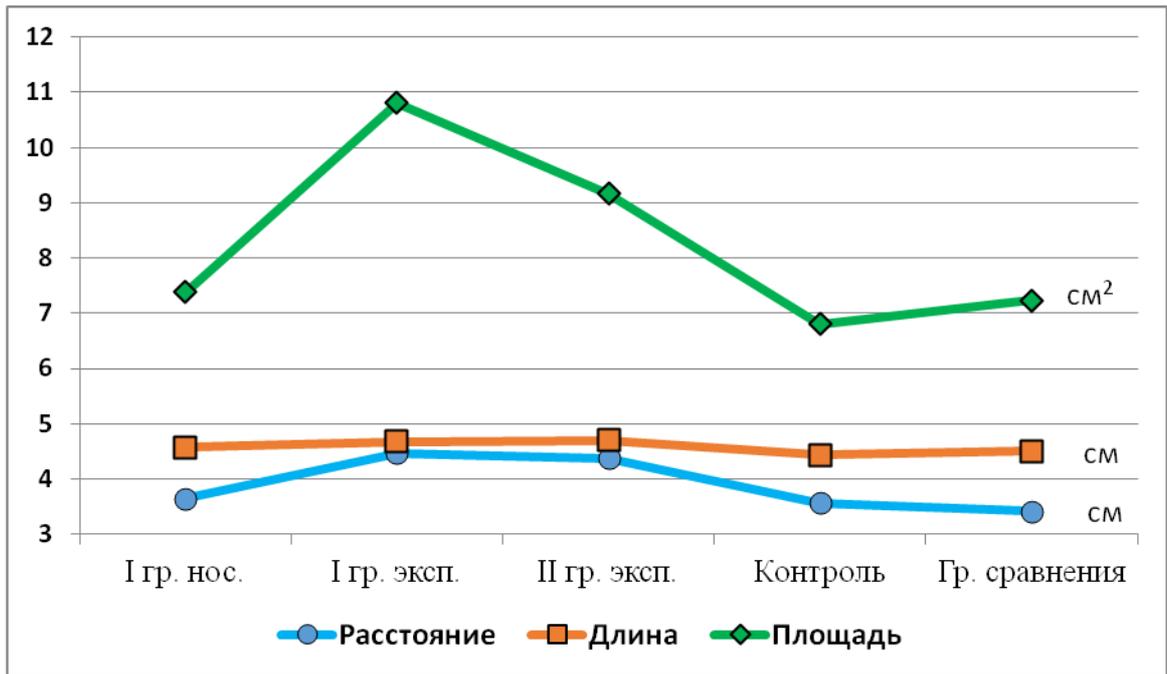
Чувствительность этих признаков «ширина полости матки в области трубных углов более 4,5 см» и «площадь полости матки более 9,0 см<sup>2</sup>» в прогнозировании экспульсии – 47,4%, специфичность – 98,1%, PPV = 90%, NPV = 84%, LR+ = 24,9, LR- = 0,5, точность – 84,6% (истинно положительные результаты – 18, ложноотрицательные –

20, истинно отрицательные – 103, ложноположительные – 2), чувствительность признака «деформации полости матки» в прогнозировании экспульсии – 63,2%, специфичность – 97,1%, PPV = 89%, NPV = 88%, LR+ = 22,1, LR- = 0,4, точность – 88,1% (истинно положительные результаты 24, ложноотрицательные – 14, истинно отрицательные – 102, ложноположительные – 3).

Как уже было отмечено, 26 женщин составили группу сравнения, и эта часть исследования была проспективной. По нозологическому составу данная группа была идентична с I клинической группой, но в отличие от пациенток I группы, для введения ЛНГ-РС Мирена были отобраны только те пациентки, у которых ультразвуковые параметры виртуальной полости матки не соответствовали ни одному из выявленных нами факторов риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена. Форма полости матки у всех них была правильной, треугольной, без признаков деформации, расстояние между трубными углами составило в среднем  $3,41 \pm 0,32$  см, и значения площади полости матки колебались от  $4,5$  см<sup>2</sup> до  $8,86$  см<sup>2</sup>, составляя в среднем  $7,23 \pm 1,15$  см<sup>2</sup>.

Количественные характеристики по нозологиям в группе сравнения следующие: в подгруппе с менометроррагиями расстояние между трубными углами составило в среднем  $3,30 \pm 1,17$  см, и значения площади полости матки колебались от  $4,5$  см<sup>2</sup> до  $8,06$  см<sup>2</sup>, составляя в среднем  $6,83 \pm 1,22$  см<sup>2</sup>; в подгруппе с аденомиозом расстояние между трубными углами составило в среднем  $3,60 \pm 0,40$  см, и значения площади полости матки колебались от  $6,5$  см<sup>2</sup> до  $8,55$  см<sup>2</sup>, составляя в среднем  $7,62 \pm 0,72$  см<sup>2</sup>; в подгруппе с гиперплазиями расстояние между трубными углами составило в среднем  $3,29 \pm 0,22$  см, и значения площади полости матки колебались от  $4,91$  см<sup>2</sup> до  $8,86$  см<sup>2</sup>, составляя в среднем  $7,14 \pm 1,46$  см<sup>2</sup>.

На рис. 4.26 графически представлены средние количественные характеристики виртуальной площади полости матки в коронарном сечении рассматриваемых клинических групп.



**Рис. 4.26.** Сравнительная диаграмма количественных характеристик (средние значения) всех клинических групп

При сравнении возраста пациенток в момент введения ЛНГ-РС Мирена, числа предшествующих естественных родов или кесаревых сечений, наличия в анамнезе первичного или вторичного бесплодия или воспалительных заболеваний органов малого таза, было установлено, что ни по одному из этих параметров не было выявлено достоверных различий между клиническими группами, и таким образом, ни один из этих параметров не мог являться причиной экспульсии ЛНГ-РС Мирена.

Как уже было отмечено, экспульсий не произошло ни у одной пациентки группы сравнения (однородной по нозологическому составу с I кл. группой), которым ЛНГ-РС Мирена была введена с учетом отсутствия установленных нами факторов риска экспульсии.

Отсутствие экспульсий или дислокаций ЛНГ-РС Мирена у пациенток группы сравнения на протяжении более чем годового периода наблюдения, еще раз подтверждает диагностическую и предиктивную значимость установленных нами УЗ признаков риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена.

## ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы последних лет, ЛНГ-ВМС является не только эффективным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин репродуктивного возраста и фертильных женщин в пременопаузе, но и эффективным средством лечения целого ряда распространенных гинекологических заболеваний: меноррагий, гиперплазии эндометрия и аденомиоза [7, 18, 22, 23]. Согласно результатам исследований, ЛНГ – ВМС следует рассматривать также в качестве лекарственного средства при меноррагиях, связанных с нарушениями гемостаза [40, 42, 116].

С наличием аденомиоза ассоциированы от 28 до 44% случаев маточных кровотечений, не связанных с патологией беременности, т.е. urgentных негравидарных метроррагий [7, 27]. Кровотечения, вызванные аденомиозом, у значительного количества пациенток нечувствительны к традиционной медикаментозной терапии, ввиду чего до последнего времени примерно у 22% пациенток приводили к удалению матки по экстренным показаниям [14, 15, 71, 76].

После того, как Мирена стала применяться в терапевтических целях, частота гистерэктомий значительно уменьшилась.

Имеются данные о лечебном эффекте Мирены при ректовагинальном эндометриозе [8, 47, 97].

Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) с ЛНГ-ВМС способствует значительному снижению выраженности симптомов климактерического синдрома и регрессу гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах [12, 121].

Согласно литературным данным, риск развития рака эндометрия у пользователей Мирены снижается на 50% по сравнению с общим риском для населения в целом.

Ввиду возросшей в последние десятилетия частоты инсулинорезистентности и ожирения и возникновения гормонозависимых карцином в более раннем возрасте, широкое применение ЛНГ – ВМС может стать особенно важным компонентом первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин [38, 65, 124].

По данным крупномасштабных исследований с 5-летней длительностью наблюдения, ЛНГ-ВМС не оказывает негативного влияния на липидный спектр, показатели артериального давления и массу тела, не ухудшает метаболический контроль и не вызывает инсулинорезистентности. Небольшое количество ЛНГ, поступающее в кровь из ВМС, не влияет на метаболизм глюкозы. Как пациенты с ожирением, так и с избыточным весом являются идеальными кандидатами для применения ЛНГ – РС [30].

Ввиду доказанной в настоящее время высокой терапевтической эффективности гормонвысвобождающих внутриматочных систем и возросшей частоте их применения, необходимость разработки надежных методов предикции осложнений при выборе лечения с их применением, становится очевидной.

Наиболее частыми осложнениями применения внутриматочной контрацепции являются экспульсии и дислокации внутриматочных средств, и хотя отмечена более низкая частота экспульсий Мирены по сравнению с другими внутриматочными контрацептивами при применении ее в целях контрацепции (5 – 8,5% против 11,9 – 30% в случае медьсодержащих и инертных внутриматочных контрацептивов, по данным ВОЗ), экспульсии Мирены, ввиду ее высокой стоимости, крайне нежелательны.

Несмотря на бурное развитие медицинских технологий в последнее десятилетие, позволившее повысить точность диагностики различных патологических состояний эндо- и миометрия, она остается недостаточной.

Вместе с тем, ранняя диагностика патологических состояний женской репродуктивной сферы и уточнение условий для выбора того или иного метода лечения позволят избежать осложнений и в конечном итоге, повысить эффективность терапии этих состояний.

Эхография в настоящее время является наиболее доступным и информативным неинвазивным методом в диагностике патологии женских половых органов, а ультразвуковое заключение часто является единственным основанием для выбора метода лечения.

С развитием ультразвуковых технологий в последние годы в клиническую практику внедряются методы исследования, позволяющие осуществлять не только раннюю и

точную диагностику, но и прогнозировать те или иные осложнения. К таким методам относится трехмерная трансвагинальная эхография, являющаяся высокоинформативным методом в диагностике патологии полости матки.

Исследование полости матки с помощью трехмерной эхографии позволяет выявлять ее анатомические особенности и деформации, недоступные для визуализации при проведении двухмерной эхографии, что может быть полезным при изучении причин осложнений внутриматочной контрацепции. Оценка полости матки и расположения в ней ВМС во фронтальной проекции считается, по мнению исследователей, наиболее информативной [8, 20, 25, 90].

В работах Гажоновой В.Е. (2005) показано, что трехмерная эхография обладает 100% точностью при оценке ВМК. Так, оценка латерального отклонения ВМС (смещение относительно центральной оси вправо или влево) возможна только при трехмерной сонографии, т.к. фронтальный срез полости матки позволяет в одной плоскости одновременно получить изображения как ВМС, так и полости матки [4].

По данным В.Р. Venacerraf et al. (2009), трехмерное ультразвуковое исследование позволяет более точно диагностировать неправильное положение ВМС в полости матки, в частности неполную перфорацию боковой стенки поперечной перекладиной контрацептива. Однако, авторы ограничиваются подробным описанием возможных осложнений и приводят случаи неправильного расположения контрацептива в полости матки без описания ультразвуковых признаков, которые могут служить предикторами этих осложнений.

Поэтому актуальным является поиск новых ультразвуковых признаков рассматриваемой патологии и оценка их информативности. Среди них перспективными могут быть такие относительно малоизученные методы как трехмерная трансвагинальная сонография в режиме VCI с изучением особенностей эхографической картины различных форм полости матки.

В литературе имеются единичные сообщения, посвященные выявлению факторов риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена при терапевтическом ее применении, в которых предпринята попытка соотнесения вероятности экспульсии и длины полости матки,

количества родов, наличия фибромиом, возраста пациенток и уровня гемоглобина, причем, по данным авторов, ни один из этих факторов не являлся фактором риска экспульсии [31, 33, 69].

Имеющиеся на сегодняшний день исследования, посвященные обсуждаемому вопросу, ограничиваются подробным описанием положения ВМС в полости матки и приводят случаи неправильного расположения контрацептива в полости матки без описания ультразвуковых признаков, которые могут служить предикторами этих осложнений, что, несомненно, предопределило актуальность проведенного исследования, посвященного выявлению факторов риска экспульсии Мирены при ее терапевтическом применении с целью более тщательного отбора пациентов.

Ключом к решению поставленной задачи явилось изучение особенностей эхографической картины при заболеваниях, в терапии которых ЛНГ-РС являются методом выбора, с применением таких опций трехмерного ультразвука, как реконструкция полости матки в коронарной плоскости в режиме VCI, в настоящее время являющемся общепризнанным методом при изучении полости матки. Вместе с тем, для снижения доли субъективного фактора в диагностическом поиске нами предпринята попытка разработать количественную оценку информационной значимости различных эхографических признаков.

В ходе проведенного ретроспективного исследования были тщательно проанализированы результаты обследования 104 пациенток, которым ЛНГ-РС Мирена была введена с терапевтической целью, 20 пациенток с произошедшими в различные сроки после введения экспульсиями ЛНГ-РС Мирена, также введенной с целью лечения патологических состояний матки и 20 пациенток контрольной группы. В проспективное исследование включены 26 пациенток группы сравнения, которые были выбраны с целью введения ЛНГ-РС Мирена при отсутствии у них установленных нами предикторов риска экспульсии.

При анализе клинических характеристик пациенток было установлено, что у большинства пациенток первой и второй клинических групп (67,7%) и группы сравнения

(61,5%) отмечались нарушения менструальной функции по типу мено-метроррагий, гиперполименореи и ациклических маточных кровотечений.

Перименструальные кровомазания отмечены преимущественно у пациенток, страдающих аденомиозом (78% и 70% в первой, второй клинических группах и группе сравнения соответственно).

Примечательно, что 51,6% пациенток первой и второй клинических групп и 42,3% пациенток группы сравнения в прошлом многократно безуспешно лечились по поводу воспалительных заболеваний матки и придатков, что характерно для недиагностированного аденомиоза.

Обращала на себя внимание высокая частота диагностических выскабливаний полости матки, в т.ч. повторных, у изучаемого контингента: у 70,2% пациенток первой и второй клинических групп и 69,2% группы сравнения. Причем, у пациенток с диагностированным аденомиозом отмечалось наибольшее количество неоднократных выскабливаний, в том числе с гемостатической целью.

Непосредственно перед введением Мирены, всем пациенткам первой группы и группы сравнения при предварительном обследовании произведено отдельное диагностическое выскабливание полости матки.

Морфологическая картина эндометрия в подгруппе пациенток с менометроррагиями из первой группы и группы сравнения была разнообразной, однако преобладали гиперпластические процессы эндометрия, в структуре которых наиболее часто встречалась очаговая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. У женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, выявленной при трансвагинальной эхографии, диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании эндометрия, причем в I группе у 13 больных была железистая гиперплазия, у 17 – железисто-кистозная гиперплазия, у 5 – очаговый аденоматоз эндометрия. В группе сравнения у 2 больных была выявлена железистая гиперплазия и у 6 – железисто-кистозная гиперплазия.

В группе пациенток, которым ЛНГ-РС Мирена введена с целью лечения аденомиоза (хронические тазовые боли, диспареуния, болезненные месячные), при гистологическом

исследовании эндометрия у больных первой группы преобладала железисто-кистозная гиперплазия.

У пациенток контрольной группы при гистологическом исследовании эндометрий соответствовал фазовому состоянию. Данными гистологического исследования эндометрия до введения ЛНГ-РС Мирена пациенток второй клинической группы, обратившихся с уже произошедшими экспульсиями, мы располагали не в полном объеме, в связи с чем характеризовать состояние эндометрия не представилось возможным.

При анализе репродуктивного анамнеза больных обращает на себя внимание значительное преобладание репродуктивных потерь (самопроизвольные аборты, замершие, эктопические беременности, преждевременные роды) у пациенток с аденомиозом как в первой и второй клинических группах, так и в группе сравнения (13 (31,7%); 10 (24,4%); 5 (12,2%); 9 (22,0%)) и 3 (30%); 2 (20%); 2 (20%); 3 (30%) по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами и метроррагиями.

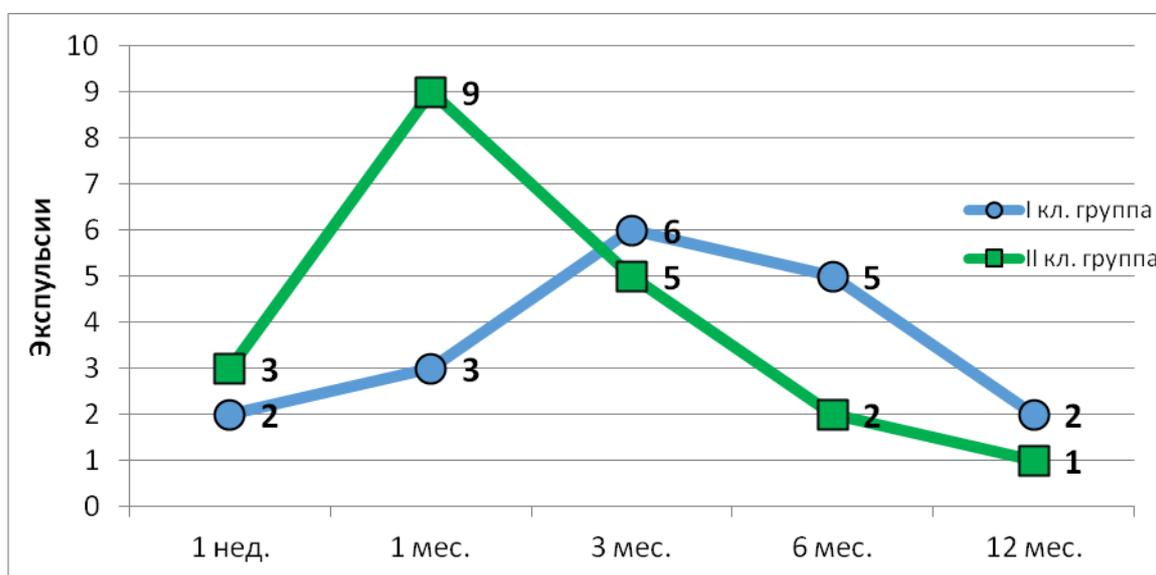
Из 104 женщин I группы, которым была введена Мирена, у 18 в различные сроки после введения произошла экспульсия, причем наибольшее количество экспульсий произошло в первые 3 месяца, что соответствует данным литературы [21, 24, 29, 69, 75]. У 1 пациентки с гиперплазией ЛНГ-РС Мирена была удалена в связи с выраженным болевым синдромом, вследствие чего процент экспульсий составил 17,5% (у 18 из 103).

У 5 из 7 пациенток I группы с менометроррагиями и произошедшими экспульсиями в течение 1-2 месяцев после экспульсии кровотечения возобновились.

У 20 женщин с произошедшей экспульсией, составивших вторую клиническую группу, Мирена была введена в других лечебных учреждениях без предварительного трехмерного эхографического исследования. Пациентки этой группы были направлены на трехмерное трансвагинальное исследование при появлении жалоб на тянущие боли внизу живота и при увеличении менструальной кровопотери, которые позволяли заподозрить дистопию или экспульсию системы, или сразу после ее экспульсии в различные сроки (от 1 недели до 1 года после введения Мирены) .

Как видно из приведенных данных, количество экспульсий у наших пациенток (17,5%) превышало среднестатистические (5 – 8,5% согласно литературным источникам [55, 121, 105, 114], что, по нашему мнению, объясняется тем, что приведенные исследования проведены у женщин, которым ЛНГ-РС Мирена введена в целях контрацепции, в то время как нашим пациенткам Мирена введена с терапевтической целью при наличии различной гинекологической патологии.

В обобщенном виде эти данные приведены в виде графика, представленного на рис.5.1.



**Рис.5.1.** Количество и сроки произошедших экспульсий в I и II клинических группах

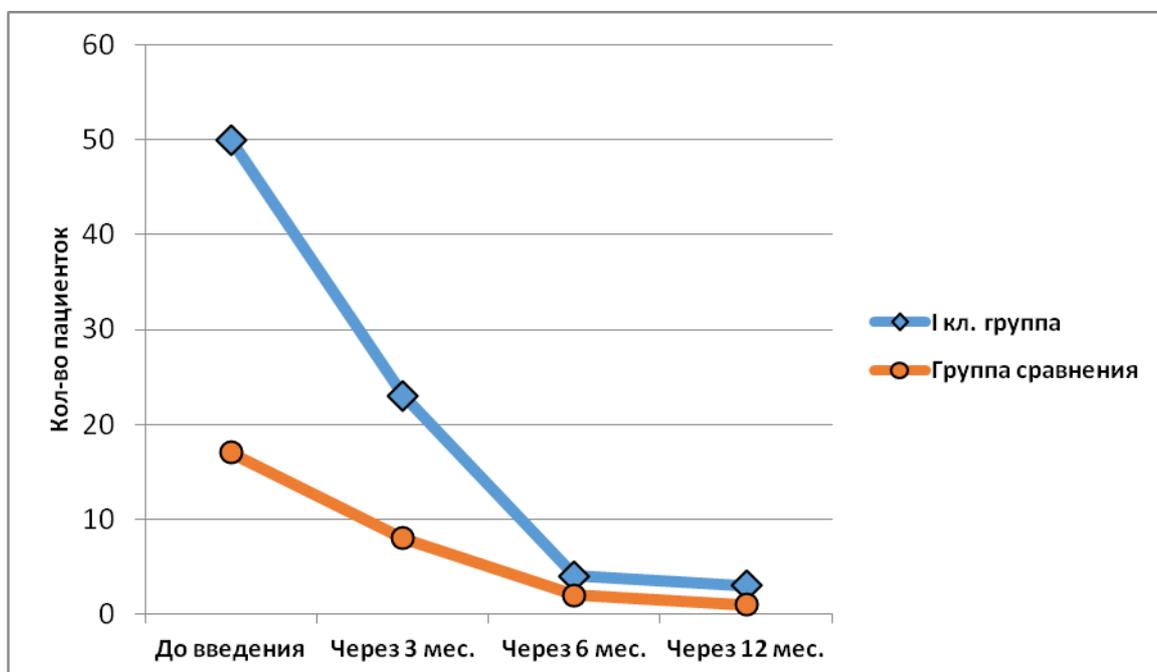
Как уже было отмечено, всем пациенткам II группы перед введением системы было проведено только рутинное ультразвуковое исследование органов малого таза в двухмерном режиме, ввиду чего при последующей трехмерной эхографии у этих женщин были выявлены ранее не диагностированные патологические изменения полости матки, в том числе, ее деформации (иногда выраженные) и адгезивные изменения, которые и могли послужить причиной экспульсии или дислокации системы.

Экспульсии не произошло ни у одной женщины из группы сравнения и группы контроля.

Жалобы на продолжительные боли после введения ЛНГ-РС Мирена предъявила 21 (20,2%) пациентка I клинической группы (6 - с менометроррагиями; 8 - с аденомиозом и 7 - с рецидивирующей гиперплазией эндометрия), увеличение менструальной кровопотери и межменструальные кровотечения были отмечены у 3 (2,9%). В группе сравнения продолжительные боли после введения ЛНГ-РС Мирена наблюдались у 6 (23,1%) пациенток (1 - с менометроррагиями; 3 - с аденомиозом и 2 - с рецидивирующей гиперплазией эндометрия), увеличение менструальной кровопотери и межменструальные кровотечения были отмечены у 2 пациенток (7,7%).

Терапевтические эффекты ЛНГ-РС Мирена у *пациенток-носительниц* проявились уже в течение *первых месяцев её носительства*.

Значительное ослабление болевых ощущений к концу 3 месяца в I группе отмечалось у 54% пациенток (у 27 из 50 с дисменореей) и в группе сравнения у 52,9% (9 из 17 с дисменореей). К концу 6 месяца исчезновение симптомов дисменореи отмечалось у 92 % больных I группы и у 88,2 % больных группы сравнения (рис. 5.2).

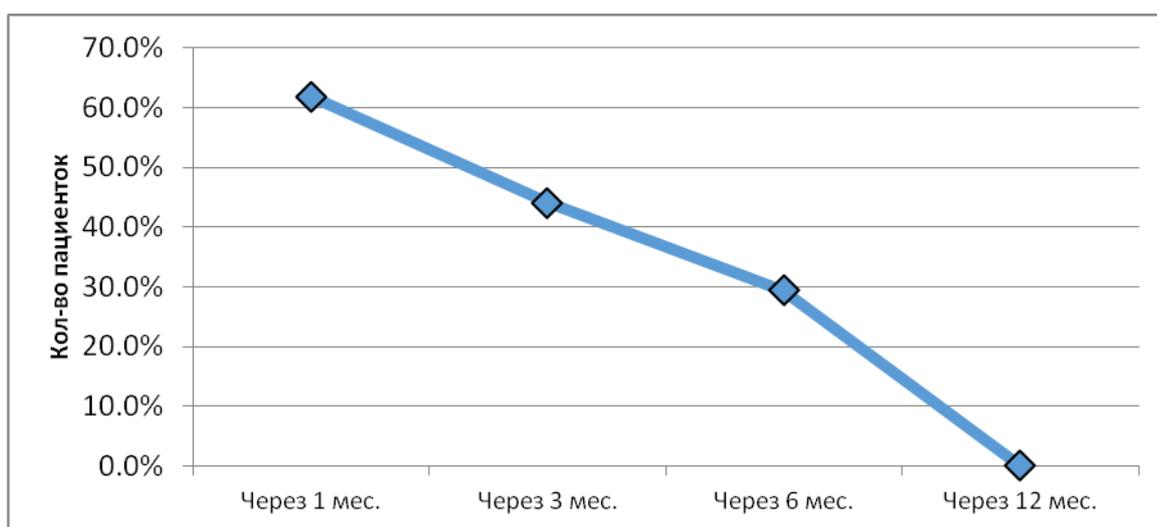


**Рис. 5.2.** Снижение интенсивности болевых ощущений

Объем и длительность менструальных кровотечений у пациенток с жалобами на менометроррагию постепенно сокращались уже с первого месяца - у 38,2% пациенток. Через три месяца после введения ЛНГ-РС Мирена средняя продолжительность менструальноподобного кровотечения продолжала прогрессивно уменьшаться, составив  $3,7 \pm 0,8$  дня у 55,9% пациенток, через полгода –  $2,5 \pm 0,7$  дня у 70,6% больных

У 3 (8,8%) пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена с менометроррагиями они *продолжались* на фоне Мирены, в связи с чем им дополнительно были назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) короткими курсами.

К концу года менструальноподобные кровотечения стали скудными и менее продолжительными у всех пациенток этой подгруппы и составили в среднем  $1,6 \pm 0,5$  дня (рис. 5.3).



**Рис. 5.3.** Уменьшение длительности менструалоподобных кровотечений у носительниц ЛНГ-РС Мирена

Функциональные кисты яичников (уни- или билатеральные) у носительниц ЛНГ-РС Мирена были отмечены с 3 по 12 месяц носительства: у 3 (8,8%) женщин с метроррагиями, 4 (9,8%) – с аденомиозом и у 8 (23,5%) – с рецидивирующими гиперплазиями эндометрия. У всех этих женщин произошла спонтанная регрессия кист в течение 2-3 месяцев после возникновения и лишь у 2 пациенток I группы потребовалось дополнительное назначение комбинированных оральных контрацептивов.

Воспалительных заболеваний матки и придатков в период наблюдения не было констатировано ни у пациенток I клинической группы, ни в группе контроля.

Как уже было отмечено, с целью установления факторов риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена мы посчитали логичным и правомерным тщательное изучение коронарного сечения полости матки, максимально приближенного к параметрам реальной полости матки с возможностью проведения ее измерений и дальнейшего статистического анализа полученных результатов для определения их пороговых значений, для чего нами было предложено определение поперечного размера виртуальной полости в области трубных углов (L) и площади полости матки (S).

Как уже было отмечено выше, у всех пациенток I клинической группы перед введением ЛНГ-РС Мирена оценивалась форма полости матки, и она не вводилась при наличии субмукозных миоматозных узлов или аномалиях полости: таких, как двурогая матка или перегородка полости матки, являющихся официальными противопоказаниями к введению ЛНГ-РС Мирена. Вместе с тем, при трехмерной реконструкции полости матки нами были отмечены различные ее деформации, вызванные аденомиотической трансформацией миометрия. Поскольку данные изменения формы полости матки ранее не описаны в литературе и не приведены в инструкции ЛНГ-РС Мирена как противопоказания, мы посчитали возможным её введение пациенткам с описанными УЗ находками с дальнейшим наблюдением и УЗ мониторингом с целью выявления не только экспульсий, но и дислокаций ЛНГ-РС Мирена.

При анализе формы полости матки после произошедшей экспульсии у более чем половины (55,6% - 10) пациенток первой клинической группы со всеми изучаемыми нозологиями выявлены невыраженные деформации полости матки в области дна и ребер. Площадь полости матки у этих 10 пациенток колебалась от 5,08 до 16,12 см<sup>2</sup>, в среднем составляя 9,75±4,02 см<sup>2</sup>, причем у 5 из них площадь полости была менее 9,0 см<sup>2</sup>, и фактически, причиной экспульсии у этих пациенток явились деформации полости матки безотносительно к величине площади полости (определение достоверности различия не являлось корректным в связи с малой выборкой).

В то время как у пациенток II клинической группы отмечались выраженные деформации всех отделов полости матки с частичной ее облитерацией.

При анализе количественных параметров коронарного сечения полости матки наше внимание привлекло то обстоятельство, что у 12 (66,7%) из 18 пациенток I клинической группы с экспульсиями и дистопиями ширина полости матки в области трубных углов превышала 4,5 см (у 5 – с менометроррагиями и у 7 – с аденомиозом), в то время как ширина полости матки у всех женщин из группы контроля была менее 4,5 см.

У обсуждаемого нами контингента во всех случаях экспульсий длина полости матки варьировала в тех же пределах, что у носительниц. Длина полости матки у пациенток с правильным расположением ЛНГ-РС Мирена в группе контроля и в I клинической группе при всех рассматриваемых нозологиях варьировала от 3,14 см до 6,02 см, но различия средних значений между носительницами и пациентками с произошедшими экспульсиями, выявлено не было ( $P > 0,05$ ). Полученные данные согласуются с данными, полученными F. Kung [69], не выявившими разницы между средней длиной полости матки у 56 носительниц и 24 женщин с экспульсией Мирены.

У 33 женщин I клинической группы с менометроррагиями (носительницы ЛНГ-РС Мирена и с произошедшей экспульсией) средняя площадь полости матки составила  $8,19 \pm 2,07 \text{ см}^2$  (5,08–13,62  $\text{см}^2$ ). Средняя площадь полости матки у пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена этой клинической группы составила  $7,51 \pm 0,96 \text{ см}^2$  (от 5,26  $\text{см}^2$  до 8,73  $\text{см}^2$ ).

У 7 (21,2%) пациенток I клинической группы с менометроррагиями с произошедшими экспульсиями площадь полости матки в среднем составляла  $10,72 \pm 3,09 \text{ см}^2$  (5,08–13,62  $\text{см}^2$ ), что достоверно превышало ( $p < 0,001$ ) значения площади полости пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена. Из 3 пациенток с произошедшими экспульсиями и невыраженной деформацией полости матки вследствие перенесенной ранее консервативной миомэктомии и гистероскопических вмешательств только у одной площадь полости превышала 9  $\text{см}^2$ .

У 36 женщин I клинической группы с аденомиозом (носительницы ЛНГ-РС Мирена и с произошедшей экспульсией) средняя площадь полости матки составила  $8,76 \pm 2,51$  см<sup>2</sup> (5,24–16,12 см<sup>2</sup>). Из них экспульсия произошла у 10 (27,8%) пациенток с этой нозологией (55,6% от *всех* (18) экспульсий в I клинической группе). Площадь полости матки у них составляла в среднем  $11,35 \pm 3,52$  см<sup>2</sup> (5,24–16,12 см<sup>2</sup>), что также достоверно превышало ( $p < 0,001$ ) значения площади полости пациенток-носительниц ЛНГ-РС Мирена.

Фактически, во всех группах (в том числе, контрольной группе и группе сравнения), независимо от нозологической формы заболевания, при значениях площади полости матки менее 9 см<sup>2</sup> экспульсий не отмечалось и можно считать доказанным, что причинами экспульсий в обсуждаемых случаях является не нозологическая форма заболевания, а параметры виртуальной площади полости матки, что расходится с мнением некоторых авторов [97, 106, 107].

В результате статистического анализа количественных параметров у пациенток I клинической группы были выявлены *достоверные различия* ( $P < 0,05$ ) средних значений виртуальной *площади* полости матки при сравнении пациенток с экспульсией и носительниц ЛНГ-РС Мирена по группе в целом и при менометроррагиях и аденомиозе.

При оценке с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса отмечается достоверность различий по наличию признаков «*ширина полости матки более 4,5 см*», «*площадь полости матки более 9,0 см<sup>2</sup>*» и «*деформация*» у пациенток с экспульсией ЛНГ-РС Мирена ( $n = 38$ ) и остальных пациенток ( $n = 105$ ) при  $P < 0,001$ .

Чувствительность этих признаков «*ширина полости матки более 4,5 см*» и «*площадь полости матки более 9,0 см<sup>2</sup>*» в прогнозировании экспульсии – 47,4%, специфичность – 98,1% (истинно положительные результаты – 18, ложноотрицательные – 20, истинно отрицательные – 103, ложноположительные – 2). Фактически, предложенные нами признаки продемонстрировали высокую их специфичность, т.е. превышение порогового значения площади полости матки и межтрубного расстояния в 98,1% случаев приведет к экспульсии ЛНГ-РС Мирена. Некоторое снижение чувствительности признаков «*ширина полости матки более 4,5 см*» и «*площадь полости*

матки более  $9,0 \text{ см}^2$ », объясняется тем, что у 63,2% пациенток с экспульсией присутствовала деформация полости матки.

Чувствительность признака «деформации полости матки» в прогнозировании экспульсии – 63,2%, специфичность – 97,1% (истинно положительные результаты – 24, ложноотрицательные – 8, истинно отрицательные – 102, ложноположительные – 3). И опять-таки чувствительность признака «деформации полости матки» уступает его специфичности ввиду наличия увеличения полости матки у 47,4% пациенток с экспульсиями.

Таким образом, предложенные нами признаки предикции экспульсии ЛНГ-РС Мирена имеют высокую специфичность, что позволяет считать их патогномичными.

Было также установлено, что во время введения ЛНГ-РС Мирена средние значения возраста, числа предшествующих естественных родов и предшествующих кесаревых сечений достоверно не различались.

Фактическая частота экспульсий (17,5%) у пациенток первой клинической группы (у 18 из 103) значительно превышает литературные данные и сопоставима с данными F. Kung [69], что, вероятно, объясняется наличием гинекологической патологии у этих женщин, в то время как в литературе приведены данные, касающиеся экспульсий Мирены при ее применении у здоровых женщин с целью контрацепции [1, 2, 3, 5, 9, 11, 12].

При рассмотрении описанных нами выше деформаций полости матки в качестве возможной причины экспульсии ЛНГ-РС Мирена необходимо помнить, что описанные деформации выявляются только при трехмерной реконструкции полости матки и до внедрения описанной методики в клиническую практику не могли быть обнаружены.

В то же время при ретроспективном анализе конфигурации полости установлено, что экспульсий ЛНГ-РС Мирена не наблюдалось ни в одном случае при правильной треугольной форме полости матки с площадью менее  $9 \text{ см}^2$ .

Так же, как и в исследовании F. Kung [69], у большинства пациенток с экспульсией отмечалась гиперполименорея. Очевидно, что увеличение площади полости матки за счет увеличения ее ширины в области трубных углов в сочетании с интенсивной

менструальной кровопотерей при аденомиозе и менометроррагиях может послужить причиной дислокации и дистопии, а в последующем – и экспульсии ЛНГ-РС Мирена. Для сравнения: у пациенток с рецидивирующими гиперплазиями эндометрия, где средние показатели были сопоставимы с показателями группы контроля, экспульсии были отмечены лишь у 2 пациенток (ширина полости матки у них меньше 2,8 см).

Таким образом, у женщин, которым с целью лечения различной гинекологической патологии (менометроррагии, аденомиоз, рецидивирующая гиперплазия эндометрия) была введена ЛНГ-РС Мирена, высокая частота экспульсий или дислокаций была сопряжена с деформациями полости матки, шириной полости матки в области трубных углов в коронарном сечении при трехмерной реконструкции более 4,5 см и увеличением площади полости матки  $> 9 \text{ см}^2$ .

Полученные нами данные подтверждаются также результатами мониторинга пациенток группы сравнения, в которую были отобраны женщины, количественные параметры полости матки у которых соответствовали установленным нами пороговым значениям (расстояние между трубными углами менее 4,5 см; площадь полости менее  $9 \text{ см}^2$ ; правильная треугольная форма полости при отсутствии деформаций). Ни у одной из них на протяжении всего периода наблюдения не отмечалось ни экспульсий, ни дислокаций ЛНГ-РС Мирена.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о прогностическом значении описанных ультразвуковых признаков и позволяет рекомендовать включение трехмерного трансвагинального исследования полости матки с реконструкцией ее полости в коронарном сечении в комплекс предварительного обследования пациенток, которым рекомендовано лечение с применением ЛНГ-РС Мирена.

## ВЫВОДЫ

1. Трехмерная эхография предоставляет новые диагностические возможности в выявлении факторов риска осложнений при применении ЛНГ-РС Мирена, реализация которых возможна при строгом соблюдении методики получения данных и их интерпретации.
2. При количественной оценке ультразвуковых признаков, полученных при трехмерной реконструкции полости матки в коронарной плоскости, высокую точность показали признаки: «ширина полости матки в области трубных углов более 4,5 см» и «площадь полости матки более 9,0 см<sup>2</sup>», а также признак «деформация полости матки». Описанные ультразвуковые признаки ввиду их чувствительности и высокой специфичности позволяют признать их предиктивными в прогнозировании риска экспульсии ЛНГ-РС Мирена.
3. Полученные в результате исследования результаты могут быть использованы для преคลินิกеской эхографической диагностики осложнений ЛНГ-РС Мирена, а также обосновывания выбора других методов консервативной терапии указанных выше патологических состояний.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщин с аденомиозом, менометроррагиями и рецидивирующими гиперплазиями эндометрия целесообразно направлять на трехмерную трансвагинальную сонографию с целью уточнения диагноза и оптимизации выбора метода лечения.
2. Перед введением ЛНГ-РС Мирена, особенно при ее применении в терапевтических целях, в обязательном порядке проводить трехмерную трансвагинальную сонографию с реконструкцией полости матки в коронарной плоскости для выявления разработанных в данной работе ультразвуковых признаков риска осложнений и экспульсий.
3. При выявлении деформаций полости матки и разработанных нами ультразвуковых признаков, целесообразно воздержаться от применения ЛНГ-РС Мирена ввиду высокого риска ее экспульсии или дислокации и отдать предпочтение другим методам лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Գևորգյան Է.Գ. Ադետնմիոզի ախտորոշման նոր մոտեցումները եռաչափ (3D) սոնոգրաֆիայի միջոցով. / Բ.Գ.Թ. ատենախոսությունները. - Երևան, 2016. - 22 էջ :
2. Պոտոսյան Ա.Ա. Ապացուցողական բժշկությունը հիմնականները: Յայլական բժշկական ասոցիացիա. - Երևան: Ասոցիացիա, 2005. - 87 էջ :
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология.- М., 2010. - Том 1. - С.171-175.
4. Гаждонова В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. - М.: Видар, 2005. - С.102-113.
5. Геворкян Э.Г., Мкртчян Г.Б. Тохунц К.А. Информативность 3D ультразвуковых признаков в определении степени распространения аденомиоза // Գիտաբժշկական հանդես: - Երևան, 2016; 11:1 - էջ 66-75:
6. Геворкян Э.Г., Тохунц К.А. Значение трехмерной (3D) сонографии в определении вариантов внутреннего эндометриоза тела матки // Медицинская наука Армении. – Ереван, 2013. - Т. LIII, № 3. – С. 123-129.
7. Демидов В.Н., Гус А.И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия. // В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. - М., 2003. - III том. - С.132-174.
8. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. - М.: Медика, 2005. - 285 с.
9. Свод практических рекомендаций по применению средств контрацепции. ВОЗ. - Женева, 2005. – С. 62-78.
10. Тохунц К.А, Худавердян А.Д., Джулакян К.С., Абгарян Н.Б. Определение факторов риска экспульсии левоноргестрел-пилизинг внутриматочной системы “Мирена” с помощью трехмерной трансвагинальной эхографии. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - ВИДАР, 2, 2015. - С.56-67.

11. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong K, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD003449.
12. Abuhamad AZ, Singleton S, Zhao Y, Bocca S. The Z Technique: An easy approach to the display of the midcoronal plane of the uterus in volume sonography. *J Ultrasound Med.* 2016; 25:607–612.
13. Adeyemi AS, Adekanle DA, Komolafe JO. Pattern of contraceptives choice among the married women attending the family planning clinic of a tertiary health institution. *Niger J Med* 2008; 17: 67–70.
14. Agacayak E., Tunc S.Y., Icen M.S., Oguz A., et al. Evaluation of predisposing factors, diagnostic and treatment methods in patients with translocation of intrauterine devices. *Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:735–741.
15. Andersson K, Od lind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NOVA T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-42.
16. Andreotti R.F., Fleischer A.C. The sonographic diagnosis of adenomyosis // *Ultrasound Q*, 2005, V.21, No. 3, p.167-170.
17. Aoun J, Dines VA, Stovall DW, et al. Effects of age, parity, and device type on complications and discontinuation of intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2014; 123:585.
18. Asch E., Levine D., Brook O.R. Fractured intrauterine device copper sheath with an intact Polyethylene Core. *J Ultrasound Med.* 2013;32:1877–1878.
19. Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000; 107:335.
20. Bahamondes M.V., Monteiro I., Canteiro R. et al. Length of the endometrial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2011, V.113, No.1, p.50-53.
21. Bailey AP, Darracott MM. Loop electrosurgical excision procedure with an intrauterine device in place. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:291.e1.

22. Bayer. "Mirena U.S. Product Information". Retrieved on 2007-05-04.
23. Beatty M.N., Blumenthal P.D. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2009, V.5, No.3, p.561–574.
24. Bednarek PH, Jensen TJ. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. // *Int J Womens Health*. 2009; 1: 45–58. Published online 2010 Aug 9.
25. Benacerraf B.R., Shipp T.D., Bromley B. Three-dimensional ultrasound detection of abnormally located intrauterine contraceptive devices which are a source of pelvic pain and abnormal bleeding // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009, V. 34, No. 1, p.110-115.
26. Benacerraf BR, Abuhamad AZ, Bromley B. et al. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:450–455.
27. Ber A, Seidman DS. Management of the malpositioned levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; 85:369.
28. Braaten KP, Benson CB, Maurer R, Goldberg AB. Malpositioned intrauterine contraceptive devices: risk factors, outcomes, and future pregnancies. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1014-1020.
29. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007;76:195e9.
30. Branum AM, Jones J. Trends in long-acting reversible contraception use among U.S. women aged 15-44. National Center for Health Statistics Data Brief, Number 188, February 2015.
31. Canteiro R., M. Valeria Bahamondes M.V., Arlete dos Santos Fernandes et al. Length of the endometrial cavity as measured by uterine sounding and ultrasonography in women of different parities. *Contraception* 81, 2010, p.515-519.
32. Chegini N, Rhoton-Vlasak A, Williams RS. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 and -4 in endometrium throughout the normal menstrual cycle and alteration in users of levonorgestrel implants who experience irregular uterine bleeding. *Fertil Steril* 2003; 80:564.

33. Chen XY, Guo QY, Wang W, Huang LL. Three-dimensional ultrasonography versus two-dimensional ultrasonography for the diagnosis of intrauterine device malposition. *Int J Gyn Obstet.* 2015;128:157–159.
34. Chen YJ, Li YT, Huang BS, Yen MS, et al. Medical treatment for heavy menstrual bleeding. / Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Oct; 54(5):483-8.
35. Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:373e7.
36. Demir F., Desdicioglu R, Kelekci S. Assessment of – T-380A and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Types in Terms of Partial and Complete Expulsion. *Austin J Obstet Gynecol*, 2014, 1 (6):4
37. Dias T, Abeykoon S, Kumarasiri S, Gunawardena C, Padeniya T, D’Antonio F. Use of ultrasound in predicting success of intrauterine contraceptive device insertion immediately after delivery. *fgUltrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:104–108.
38. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen / *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 9; 12:CD007245.
39. Dong Soo Park, Mi-La Kim, Taejong Song, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwanese J. of Obstetrics & Gynecology*, Aug. 2015, V.54, Issue 4, p.412-415.
40. Doris N., Shabib G., Corbett S., et al. Does an intraabdominally placed LNG-IUS have an adverse effect on fertility? A case report. *Contraception* 2014; 89:63.
41. El-Hefnawy AS, El-Nahas AR, Osman Y, Bazeed MA. Urinary complications of migrated intrauterine contraceptive device. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:241.
42. ESHRE Capri Workshop Group1. *Hum Reprod Update.* 2008 May-Jun;14(3):197-208.

43. Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A. et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011, V.37, No. 4, p.471-479.
44. Faundes D, Perdigao A, Faundes A, et al. T-shaped IUDs accommodate to their position during the first three months after insertion. *Contraception* 2000; 62:165.
45. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60:173–5.
46. Fritz M.A., Speroff L. Endometriosis. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p.1221–1248.
47. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97:616.
48. Gemzell-Danielsson K., Inki P., Heikinheimo O. Recent developments in the clinical use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2011, V.90, No. 11, p. 1177-1188.
49. Gill RS, Mok D, Hudson M, et al. Laparoscopic removal of an intra-abdominal intrauterine device: case and systematic review. *Contraception* 2012; 85:15.
50. Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, et al. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. *Contraception* 2013; 87:549.
51. Grimes D.A. Intrauterine devices (IUDs) // *Contraceptive Technology*. 19<sup>th</sup> ed. / Ed. by R.A. Hatcher. NY: Ardent Media, 2007. P. 117-143.
52. Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD003036.
53. Güney M, Oral B, Mungan T. Efficacy of intrauterine lidocaine for removal of a "lost" intrauterine device: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:119.
54. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91:280.

55. Heinemann K., Reed S., Moehner S., Minh T.D. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91:274.
56. Hidalgo M., Bahamondes L., Perrotti M., Diaz J., et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129–32.
57. Hopkins M.R., Agudelo-Suarez P., El-Nashar S.A., et al. Term pregnancy with intraperitoneal levonorgestrel intrauterine system: a case report and review of the literature. *Contraception* 2009; 79:323.
58. Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. *Contraception* 2007;75(6 Suppl):S8-S11.
59. Hubacher D, Chen PL, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? *Contraception* 2009; 79:356.
60. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, et al. Preventing copper intrauterine device removals due to side effects among first-time users: randomized trial to study the effect of prophylactic ibuprofen. *Hum Reprod* 2006; 21:1467.
61. Jacob N.S., Mahnert N., Livingston J.B., et al. Comparison of intrauterine device expulsion rates after aspiration abortion or interval insertion. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 Suppl 1:10S.
62. Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 2008 Jan; 77(1):22-9.
63. Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids.* 2014 Aug; 86:69-78.
64. Johnson BA. Insertion and Removal of Intrauterine Devices. *Am Fam Physician,* 2005;71(1):95-102.
65. Józwiak M, Józwiak M, Modzelewska B, Niewińska M, Józwiak M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena® (Bayer) for the prevention and treatment of

- endometrial adenocarcinoma and the incidence of other malignancies in women. Ginekol Pol. 2015 Apr;86(4):305-10.
66. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, et al. Uterine perforation caused by intrauterine devices: clinical course and treatment. *Hum Reprod* 2013; 28:1546.
  67. Khan ZA, Khan SA, Williams A, Mobb GE. Intravesical migration of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) with calculus formation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11:243.
  68. Klug CD, Keay CR, Ginde AA. Fatal toxic shock syndrome from an intrauterine device. *Ann Emerg Med* 2009; 54:701.
  69. Kung F. Risk factors for Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) expulsion among Chinese women treated for menstrual disorders: retrospective cohort study in a regional hospital // *Hong Kong J. Gynaecol. Obstet. Midwifery*, 2011, V.11, No.1, p.49-53.
  70. Lethaby A, Munawar H, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. (Review) *The Cochrane Collaboration*. 2015.
  71. Levi EE, Stuart GS, Zerden ML, Garrett JM, Bryant AG. Intrauterine device placement during Cesarean delivery and continued use 6 months postpartum. *Obstet Gynecol.* 2015;126:5–11.
  72. Liang H, Li L, Yuan W, et al. Dimensions of the endometrial cavity and intrauterine device expulsion or removal for displacement: a nested case-control study. *BJOG* 2014; 121:997 - 1004.
  73. Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013; 28:1953.
  74. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin Number 121, July 2011, Reaffirmed 2013.*

75. Madden T., McNicholas C., Zhao Q., et al. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol* 2014; 124:718
76. Madden T, Proehl S, Allsworth JE, et al. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:129.e1.
77. Marchi N.M., Castro S., Hidalgo M.M., et al. Management of missing strings in users of intrauterine contraceptives. *Contraception* 2012; 86:354.
78. Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, Piaggio G. IUD Research Group at the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The frameless copper IUD (GyneFix) and the TCu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. *Contraception* 2009;80(2):133-41.
79. Merki-Feld G.S., Schwarz D., Imthurn B., Keller P.J. Partial and complete expulsion of the Multiload 375 IUD and the levonorgestrel-releasing IUD after correct insertion // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008, V. 137, No. 1, p. 92-96.
80. Mizia K., Ramsay P. The effectiveness and safety of ultrasound-guided removal of a Mirena(®) intrauterine system when the strings are not visible and conventional office procedures have failed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53:386.
81. Morales-Roselló J. Spontaneous upward movement of lowly placed T-shaped IUDs. *Contraception* 2005; 72:430.
82. Moschos E., Twickler D.M. Does the type of intrauterine device affect conspicuity on 2D and 3D ultrasound? *AJR*. 2011;196:1439–1443.
83. Moschos E., Twickler D.M. Intrauterine devices in early pregnancy: findings on ultrasound and clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;196, 204:427.e1.
84. Nelson AL. Contraindications to IUD and IUS use. *Contraception* 2007;75: S76e81
85. Nitke S., Rabinerson D., Dekel A., et al. Lost levonorgestrel IUD: diagnosis and therapy. *Contraception* 2004; 69:28

86. Nowitzki K.M., Hoimes M.L., Chen B., et al. Ultrasonography of intrauterine devices. *Ultrasonography* 2015;34:183-194.
87. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007; 75:S16.
88. Owen C., Sober S., Schreiber C.A. Controversies in family planning: desired pregnancy, IUD in situ and no strings visible. *Contraception* 2013; 88:330.
89. Ozgun MT, Batukan C, Serin IS, et al. Surgical management of intra-abdominal mislocated intrauterine devices. *Contraception* 2007; 75:96.
90. Peri N., Graham D., Levine D. Imaging of intrauterine contraceptive devices. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1389.
91. Petta C.A., Faundes D., Pimentel E., et al. The use of vaginal ultrasound to identify copper T IUDs at high risk of expulsion. *Contraception* 1996;54:287e9.
92. Prabhakaran S, Chuang A. In-office retrieval of intrauterine contraceptive devices with missing strings. *Contraception* 2011; 83:102.
93. Reiner JS, Brindle KA, Khati NJ. Multimodality imaging of intrauterine devices with an emphasis on the emerging role of 3-dimensional ultrasound. *Ultrasound Q* 2012; 28:251.
94. Rönnerdag M, Odland V. Late bleeding problems with the levonorgestrel-releasing intrauterine system: evaluation of the endometrial cavity. *Contraception* 2007; 75:268.
95. Sakhel K, Benson CB, Platt LD, et al. Begin with the basics. Role of 3-dimensional sonography as a first-line imaging technique in the cost-effective evaluation of gynecologic pelvic disease. *J Ultrasound Med.* 2013;32:381–388.
96. Schiesser M., Lapaire O., Tercanli S., Holzgreve W. Lost intrauterine devices during pregnancy: maternal and fetal outcome after ultrasound-guided extraction. An analysis of 82 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:486.
97. Sheng J., Zhang W.Y., Zhang J.P., Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3- year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79:189e93

98. Shipp TD, Bromley B, Benacerraf BR. The width of the uterine cavity is narrower in patients with an embedded intrauterine device (IUD) compared to a normally positioned IUD. *J Ultrasound Med.* 2010;29:1453–1456.
99. Singh I. Intravesical Cu-T emigration: an atypical and infrequent cause of vesical calculus. *Int Urol Nephrol* 2007; 39:457.
100. Sivin I, Stern J. Long-acting, more effective copper T IUDs: a summary of U.S. experience, 1970-75. *Stud Fam Plann* 1979;10(10):263-81.
101. Socolov D, Blidaru I, Tamba B, Miron N, et al. Levonorgestrel releasing-intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine bleeding associated with uterine leiomyoma. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011 Dec;16(6):480-7.
102. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol.* 2016 Feb;55(2):188-92.
103. Sordal T, Inki P, Draeby J, et al. Management of Initial Bleeding or Spotting After Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Placement. *Obstet Gynecol* 2013; 121:934.
104. Speroff L, Darney P. *A Clinical Guide for Contraception*, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
105. Speroff L., Darney P.D. *Intrauterine contraception // A Clinical Guide for Contraception.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 239-279.
106. Tariq N, Ayub R, Jaffery T, Rahim F, et al. Efficacy of levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) for abnormal uterine bleeding and contraception. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Apr; 21(4):210-3.
107. Tepper N.K., Steenland M.W., Gaffield M.E., et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013; 87:655.
108. Tepper NK, Zapata LB, Jamieson DJ, Curtis KM. Use of intrauterine devices in women with uterine anatomic abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109:52.

109. Thonneau P., Almont T., de La Rochebrochard E., Maria B. Risk factors for IUD failure: results of a large multicentre case-control study. *Hum Reprod* 2006; 21:2612.
110. Tokhunts K., Gevorkyan E. New ultrasound criteria of internal uterine body endometriosis // *Giornale Italiano Di Ostetricia e Ginecologia*. - Bimestrale, 2013 Luglio-Agosto, Vol.XXXV, №4. – P. 650-652.
111. Turok D.K., Gurtcheff S.E., Gibson K., et al. Operative management of intrauterine device complications: a case series report. *Contraception* 2010; 82:354.
112. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr62e0614.pdf>. (Accessed on June 14, 2013).
113. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. - 2015 Sep; 46(3):284-98.
114. Vasquez P., Schreiber C.A. The missing IUD. *Contraception* 2010; 82:126.
115. Verma U., Astudillo-Dávalos F.E., Gerkowicz S.A. Safe and cost-effective ultrasound guided removal of retained intrauterine device: our experience. *Contraception* 2015;92:77–80
116. Weisberg E., Hickey M., Palmer D., et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006; 21:295.
117. Weissmann-Brenner A., Lerner A., Peleg D. Transverse limb reduction and intrauterine device: case report and review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12:294.
118. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 2007; 75:S48.

119. Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Apr 10;102(1):74-9.
120. Wilson S, Tan G, Baylson M, Schreiber C. Controversies in family planning: how to manage a fractured IUD. *Contraception* 2013; 88:599.
121. World Health Organization. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach [A70/A/CONF./9]. WHO, Geneva, 2017.
122. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9241562846index/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241562846index/en/index.html) (Accessed on January 13, 2012).
123. Youm J, Lee HJ, Kim SK, Kim H, et al. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Aug; 126(2):165-9.
124. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010, Jul;82(1):41-55.
125. Zhu P, Liu X, Luo H, Gu Z, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod.* 1999 Apr;14(4): 970-5.