

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

KATARZYNA POŚPIECH-GĄSIOR

**Wpływ mięśniaków macicy
na przebieg ciąży, porodu oraz połogu.**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Alfred Reroń

Pracę wykonano w Klinice Położnictwa i Perinatologii

Katedry Ginekologii i Położnictwa

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Kraków, 2011 rok.

*Mojemu Promotorowi
Panu Profesorowi Alfredowi Reroniowi
za wszechstronną pomoc naukową
składam serdeczne podziękowania.*

Spis treści

1	WSTĘP	4
1.1	Epidemiologia oraz etiopatogeneza	4
1.2	Czynniki ryzyka	4
1.3	Patogeneza mięśniaków macicy.....	6
1.4	Zarys unaczynienia macicy oraz procesy angiogenezy mięśniaków macicy	9
1.5	Rola ultrasonografii w diagnostyce mięśniaków macicy u kobiet ciężarnych.....	12
1.6	Badanie dopplerowskie tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy pępowinowej płodu	15
1.7	Wpływ mięśniaków na ciążę	15
1.8	Powikłania wywoływane przez mięśniaki macicy	17
1.9	Poród a mięśniaki macicy.....	18
1.10	Leczenie operacyjne mięśniaków macicy w ciąży	21
2	CEL PRACY.....	22
3	MATERIAŁ I METODYKA.....	22
3.1	Opracowania statystyczne	25
4	WYNIKI BADAŃ	26
4.1	Dane demograficzne.....	26
4.2	Przeszłość położnicza	34
4.3	Aktualny przebieg ciąży	36
4.4	Ocena mięśniaków macicy.....	46
4.5	Przebieg porodu.	48
4.6	Stan ogólny noworodków urodzonych przez matki z macicą mięśniakowatą.....	58
4.7	Analiza wczesnego okresu połogu.....	59
5	OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja.....	70
6	WNIOSKI	87
7	STRESZCZENIE	89
8	SUMMARY	92
9	PIŚMIENNICTWO.....	95
10	SPIS RYCIN, TABEL, ZDJĘĆ, RYSUNKÓW.....	103

1 WSTĘP

1.1 Epidemiologia oraz etiopatogeneza

Mięśniaki gładkokomórkowe macicy, określane także jako włókniaki, są najczęstszymi łagodnymi guzami nowotworowymi żeńskich narządów płciowych, zbudowanymi z komórek mięśni gładkich oraz mniej lub bardziej rozwiniętej tkanki łącznej.

Mimo powszechności występowania mięśniaków macicy oraz znacznych wysiłków badawczych - wpływ czynników demograficznych, etnicznych, biologicznych oraz behawioralnych na występowanie mięśniaków macicy w różnych populacjach kobiet jest nadal zagadką. Ponadto wciąż niewyjaśniona pozostaje zależność między mechanizmami patogenetycznymi a zjawiskami kliniczno-epidemiologicznymi.

Częstość mięśniaków macicy, a także związane z ich występowaniem objawy w postaci bólu podbrzusza, krwawień z dróg rodnych oraz objawy takie jak niepłodność i poronienia, stanowią poważny problem kliniczny (1). Trudno dokładnie określić częstotliwość ich występowania, gdyż wiele z tych guzów nie powoduje dolegliwości, które zmuszałyby kobiety do zgłaszania się po poradę.

Ocenia się, iż mięśniaki gładkokomórkowe stanowią około 95% wszystkich łagodnych guzów narządów płciowych kobiety. Są one zatem najczęstszymi nowotworami narządu rodowego żeńskiego w okresie premenopauzalnym (2,3). Po 35. roku życia występują u około 25-30% kobiet rasy białej i około 50% kobiet rasy czarnej. Uważa się, że chore z mięśniakami macicy stanowią około jedną trzecią chorych ginekologicznie.

U kobiet ciężarnych częstość występowania mięśniaków macicy szacuje się na 1,5-7,5% przypadków (w zależności od doniesień) (4).

1.2 Czynniki ryzyka

Prawdopodobnie najpoważniejszy czynnik ryzyka stanowią wpływy hormonalne. Przemawia za tym fakt, iż nigdy w literaturze nie opisano mięśniaków macicy u dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym (najmłodszą pacjentką u której stwierdzono mięśniaka macicy była 13-latka), natomiast zaobserwowano znaczny wzrost częstości ich występowania u kobiet w

czwartej i piątej dekadzie życia. Dodatkowym argumentem przemawiającym za hormonozależnym charakterem mięśniaków macicy są obserwacje utrzymywania się objawów choroby u kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą w okresie około i po menopauzalnym (5). Dodatkowo doniesienia podają, że wcześniejsze wystąpienie krwawienia miesięczkowego (przed 11. rokiem życia) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju mięśniaków macicy (6).

Według niektórych badaczy dużą rolę w powstawaniu mięśniaków odgrywa raczej cykliczność zmian hormonalnych występujących podczas cyklu płciowego, a nie wartości bezwzględne stężeń hormonów płciowych. Jednak badania Marino i wsp. zakwestionowały ten pogląd (7). Badacze ci nie znaleźli związku między charakterystyką cyklu miesięczkowego a występowaniem tych guzów.

Wyniki badań populacyjnych wykazały, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej znacząco redukuje ryzyko powstawania mięśniaków macicy, pod warunkiem, że ta forma terapii nie zostanie zastosowana przed 16. rokiem życia - w tym przypadku ryzyko powstawania mięśniaków macicy się zwiększa (8,9). Kolejnym czynnikiem ryzyka jest liczba przebytych ciąż. Przebycie ciąży jednej lub więcej istotnie zmniejsza ryzyko powstania mięśniaków (10,11).

Ponadto zaobserwowano znaczny wpływ BMI na fakt występowania mięśniaków macicy. Wysoka masa ciała oraz niewłaściwe odżywianie, w tym spożywanie dużych ilości czerwonego mięsa oraz małej ilości zielonych warzyw, stanowią kolejny czynnik ryzyka mięśniaków macicy (6,12). Z kolei palenie tytoniu wydaje się mieć działanie ochronne (10,13).

U 69% kobiet, które zostały poddane zabiegowi histerektomii z powodów innych niż nowotwór złośliwy macicy, stwierdzono występowanie mięśniaków macicy, przy czym u ponad połowy nawet nie podejrzewano ich obecności.

Za pomocą bardzo dokładnych badań histopatologicznych Cramer i Patel znaleźli mięśniaki gładkokomórkowe w 77 na 100 preparatów pochodzących z histerektomii (14).

W 1998 roku podjęto badania mające na celu ocenę częstości występowania mięśniaków niedających objawów w randomizowanej próbie kobiet w okresie premenopauzalnym, przy

użyciu dopochwowej ultrasonografii, stwierdzając obecność guzów u około 62% kobiet poddanych badaniu (7). Z drugiej strony, podobne badania podjęte w Szwecji i Japonii ujawniły obecność mięśniaków u odpowiednio 5,4% oraz 10,1% kobiet (15,16).

Mięśniaki macicy w ciąży najczęściej rozpoznawane są podczas badania ultrasonograficznego w II trymestrze (2,7%). Natomiast u kobiet poddanych IVF występują u 12,6 % (17).

1.3 Patogeneza mięśniaków macicy

Przyczyny powstawania mięśniaków są praktycznie nieznane. Aby dokładnie poznać ich naturę warto przeanalizować mechanizmy odpowiedzialne za ich powstawanie. W świetle opublikowanych wyników badań wydaje się, że w powstawaniu i promocji wzrostu mięśniaków macicy odgrywają rolę (18):

1. uszkodzenia genetyczne,
2. steroidowe hormony płciowe,
3. czynniki wzrostu związane z procesami angiogenezy .

Ad.1.

Jednym z dobrze opisanych zaburzeń cytogenetycznych w mięśniakach macicy są aberracje genów kodujących grupę niehistonowych białek chromatyny o wysokiej ruchliwości (HMG). W warunkach fizjologicznych białka te regulują prawidłowy przebieg procesów transkrypcji (19). W mięśniakach macicy wykazano nadekspresję dwóch typów HMG, a mianowicie HMG1 oraz HMG2. Transkrypt w tym przypadku charakteryzuje się większą trwałością oraz znacznie wyższą wydajnością procesów transkrypcji. Niekiedy w mięśniakach macicy występuje zjawisko fuzji fragmentu genu dla HMG2 oraz genu dla oksydazy cytochromowej. Przyczyny wystąpienia tej aberracji mogą mieć podłoże dziedziczne, ponieważ znacznie częściej stwierdzono je u członków tych samych rodzin w postaci zespołu Reeda (mięśniaki macicy oraz mięśniaki tkanki podskórnej) oraz zespołu Bannayan-Zonana (współwystępowanie mięśniaków macicy, tłuszczaków i naczynek) (18). Innym badanym zjawiskiem genetycznym predysponującym do występowania mięśniaków macicy jest częściowa lub całkowita utrata aktywności enzymatycznej hydratazy Dumaranu. W rodzinach z takim defektem enzymatycznym opisano istotnie częstsze występowanie wrodzonej mięśniakowatości oraz raka nerki (8,9,20).

W związku z rozwojem technik badawczych opartych na mikromacierzy (microarray) w ostatnich latach opublikowano szereg prac analizujących ekspresję wielu innych genów w mięśniakach macicy w porównaniu do ekspresji tych genów w sąsiadującym, histologicznie prawidłowym myometrium. Wykazano, że w mięśniakach macicy – spośród badanych metodą mikromacierzy ponad 22 tysięcy genów – nadekspresji (definiowanej jako ponad 2-krotny wzrost w stosunku do kontroli) ulega 14-27 genów, ale 40-66 genów wykazuje obniżoną ekspresję (definiowaną jako ponad dwukrotne obniżenie w relacji do kontrolnego myometrium). Zmiany te dotyczą najczęściej genów, których produkty regulują syntezę retinoidów, metabolizm insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), drogę przekazywania sygnałów za pośrednictwem transformującego czynnika wzrostu beta (TGF β) oraz wytworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej (21,22).

Jest wysoce prawdopodobne, że mięśniaki macicy wywodzą się z komórek mięśniówki gładkiej narządu. Nieznana jest jednak rola i pochodzenie składowych tkanki łącznej (macierzy zewnątrzkomórkowej), która zajmuje nieraz znaczną objętość guzów. Jednakże różny sposób wzrastania mięśniaków, a także różnorodna ich lokalizacja i powiązania z zespołami uwarunkowanymi genetycznie sugerują współwystępowanie więcej niż jednego procesu chorobowego. Co więcej, obserwacje potwierdzające fakt, iż mięśniaki są klonami i wzrastają z niezależnych komórek w różnej lokalizacji, pozwalają na postawienie hipotezy, że chodzi o indukcję genu lub utratę genu supresorowego, lub obu możliwości występujących wspólnie (23,24).

Ad.2.

Mięśniaki tradycyjnie są rozpatrywane jako jednostka chorobowa, w której pod wpływem zmian hormonalnych dochodzi do niekontrolowanego wzrostu (ekspansji „klonowania”) homogennych guzów (25). Niewątpliwie istnieje związek pomiędzy wzrostem mięśniaków i prawdopodobnym rozwojem ich sieci naczyniowej a sterydami jajnikowymi. W żeńskim układzie rozrodczym rozwój sieci nowych naczyń zachodzi wspólnie z cyklicznym rozwojem struktur o charakterze przejściowym (warstwa funkcjonalna endometrium) oraz cykliczną naprawą uszkodzonych tkanek. Hormony sterydowe jajnika, estrogen i progesteron, wykazują przede wszystkim powinowactwo do komórek endometrium. Kontrolują także cyklicznie powtarzające się zmiany w procesie proliferacji komórek i wzrostu naczyń

krwionośnych, zachodzące w toku każdego cyklu miesięczkowego. Estrogen spełnia także rolę czynnika przedłużającego życie komórek śródbłonna naczyń krwionośnych (26). Prawdopodobne jest, iż estrogen wydłuża życie komórek śródbłonna naczyń w myometrium i tym samym umożliwia wyzwolenie ich odpowiedzi na czynniki wzrostowe, pozwalając m.in. na wrastanie nowo utworzonych naczyń krwionośnych w obręb rozwijających się mięśniaków (27). Wykazano, że w obrębie mięśniaków macicy ekspresja receptorów estrogenowych ERalfa oraz ERbeta jest większa niż w otaczającym je myometrium (jednak przeważają receptory typu alfa) (28). Receptory te stymulują poprzez mechanizm genomowy syntezę białek IGF1 i innych niezwykle ważnych we wzroście guzów. Rola progesteronu w etiopatogenezie mięśniaków jest równie ważna jak udział estrogenów. Tym bardziej, iż udowodniono, że gęstość receptorów (PR-A, PR-B) dla progesteronu jest większa w obrębie mięśniaków niż w pozostałym myometrium (29).

Wykazano, że białko bcl-2 odpowiedzialne za procesy blokowania apoptozy występuje w zwiększonej ilości w obrębie mięśniaków w porównaniu z przyległym myometrium (30). Ponadto ilość tego białka zwiększa się pod wpływem progesteronu i w mniejszym stopniu pod wpływem estrogenów. Estrogeny z kolei zmniejszają ilość białka p53 poprzez łączenie się z uszkodzonym DNA i indukowanie procesów apoptozy tym samym promując wzrost mięśniaków. Progesteron zmniejsza ekspresję TNF alfa w komórkach mięśniaków ułatwiając ich proliferację.

Mimo, że twierdzenie o kluczowej roli steroidowych hormonów płciowych w promowaniu mięśniaków macicy jest dobrze udokumentowane w wielu publikacjach, mechanizm działania tych związków nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Stwierdzono na przykład, że stężenia hormonów płciowych u kobiet z mięśniakami macicy i zdrowych nie różnią się istotnie. U kobiet z zespołem policystycznych jajników, w którym dochodzi do przewlekłej ekspozycji na podwyższone stężenie estrogenów, mięśniaki występują z częstością populacyjną.

Ad.3.

Wykazano, iż mięśniaki stanowią źródło całego wachlarza czynników wzrostowych, które są także pewnymi bądź przypuszczalnymi czynnikami naczyniowzrostowymi. Do grupy czynników związanych z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy należą: czynnik wzrostu

komórek śródbłonna (VEGF), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), płytkowy czynnik wzrostu komórek śródbłonna (PD-ECGF), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF), transformujący czynnik wzrostu alfa i beta (TGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), adrenomodulina (ADM) (31 - 39).

Niektóre spośród tych czynników wykazują podwyższoną ekspresję na terenie mięśniaków, w porównaniu z tkankami myometrium. Przeciwnie, inne jak np. EGF (39), TGFbeta (44), wykazują obniżoną ekspresję w mięśniakach.

Najbardziej intensywna angiogeneza wydaje się toczyć na granicy mięśniak/myometrium, prowadząc do wytworzenia, szczególnie w większych guzach, bogatonaczyniowej „pseudotorebki”.

1.4 Zarys unaczynienia macicy oraz procesy angiogenezy mięśniaków macicy

Unaczynienie macicy budziło od dawna zainteresowanie wielu badaczy. Obecnie zainteresowanie to przeżywa swój renesans ze względu na wprowadzenie nowej techniki leczenia mięśniaków macicy – drogą embolizacji tętnicy macicznej (41). U nieco mniej niż 50% pacjentek, u których przeprowadzono embolizację, tętnica maciczna jest pierwszą gałęzią pnia przedniego (42). W przebiegu tętnicy macicznej wyróżnia się 3 odcinki: zstępujący, poprzeczny oraz wstępujący. Końcowy odcinek tętnicy dociera do wysokości więzadła właściwego jajnika i dzieli się na gałęzie zaopatrujące jajnik i jajowód (43). Z odcinka poprzecznego i wstępującego odchodzą gałęzie dzielące się na tętnice łukowate zaopatrujące przednią i tylną ścianę macicy. Kolejno przechodzące w tętnice promieniste. Na granicy błony mięśniowej/śluzowej narządu od gałęzi promienistych odchodzą tętnice proste oraz spiralne. Kolejnym etapem podziału są już naczynia włosowate, tworzące w obrębie warstwy powierzchownej błony śluzowej bardzo bogaty splot subendometrialny. Gałęzie obwodowe zaopatrują dystalnie położone warstwy błony mięśniowej narządu, dochodzące do błony surowiczej macicy. Odpływ krwi żyłnej odbywa się w splocie żylnych subendometrialnym oraz w obrębie błony mięśniowej macicy.

Bardzo ważnym zagadnieniem związanym z powstawaniem mięśniaków macicy jest proces angiogenezy. Pod pojęciem angiogenezy rozumie się wzrost nowych naczyń z już istniejącej sieci naczyń krwionośnych włosowatych, żyłek oraz tętniczek (44,45). Proces ten pociąga za

sobą daleko idące zmiany w obrębie komórek śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych (46). Chociaż mechanizm oraz sekwencja zjawisk zachodzących w czasie angiogenezy w nowotworach złośliwych zostały względnie dobrze poznane, nadal niewiele wiadomo o roli tego procesu w rozwoju i wzroście nowotworów łagodnych, zwłaszcza tak często występujących jak mięśniaki macicy (44-51) .

Unaczynienie, jak również sam rozrost naczyń krwionośnych są uważane w ostatnim okresie za znaczące czynniki w rozwoju guzów nowotworowych, zarówno łagodnych jak i złośliwych. Z jednej strony składniki odżywcze muszą być dostarczane przez adekwatnie rozwiniętą sieć naczyń krwionośnych, przy czym guzy słabo unaczynione wykazują na ogół niski potencjał wzrostowy, z drugiej strony często dynamika wzrostu, a także w przypadku guzów złośliwych skłonność do przerzutów, zależą między innymi od intensywności angiogenezy, której wynikiem jest wzrost nowych naczyń zaopatrujących guz. Często guzy, zwłaszcza złośliwe, wykazują nadmierną ekspresję czynników promujących angiogenezę, wykazując tym samym zaburzenia w równowadze pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi.

Przyjmuje się, że wzrost nowotworu jest w większości przypadków ograniczony przez zdolność rozrostu sieci naczyniowej, polegającą na indukowaniu oraz wzrastaniu pączków naczyniowych wywodzących się z istniejącej sieci naczyń krwionośnych „gospodarza”. Między innymi dlatego nie możliwy jest, na ogół, progresywny wzrost guza przekraczający rozmiary kilku milimetrów, bez dalszego rozwoju własnych naczyń nowotworu (52, 53).

Angiogeneza w guzach nowotworowych polega najczęściej na pączkowaniu nowych naczyń krwionośnych, których rozwój jest indukowany przez komórki guza. Następstwem tego procesu jest wykształcenie się sieci mikrokrążenia na obszarze nowotworu.

Mięśniaki macicy najczęściej lokalizują się w trzonie macicy. Małe mięśniaki śródściennie o wielkości około 1-3mm z reguły nie posiadają unaczynienia i odżywiane są przez otaczające je tkanki myometrium. Z kolei duże mięśniaki posiadają własną torebkę naczyniową zlokalizowaną pomiędzy guzem a otaczającym je myometrium. Mięśniaki podśluzówkowe wzrastają od warstwy mięśniowej macicy, wpuklają się w obręb endometrium. W tym typie mięśniaków torebka naczyniowa od strony endometrium jest słabo wykształcona. W niektórych guzach występują naczynia tworzące szypułę naczyniową charakterystyczną dla guzów wzrastających egzofitycznie. Sieć naczyniowa mięśniaków podsurowicznych jest

zbliżona do układu obserwowanego w mięśniakach rozwijających się śródściennie. Naczynia włosowate mięśniaków cechuje wygląd prawidłowy tzn. brak jest wielkich kapilar o nieregularnej strukturze ściany, charakterystycznych dla szybko rosnących guzów złośliwych (47,51).

Szyjka macicy różni się strukturalnie od budowy dna i trzonu macicy. Jej błona śluzowa nie ulega złuszczeniu w cyklu menstruacyjnym. Warstwa mięśniowa jest znacznie cieńsza niż w trzonie i zawiera dużą ilość elementów łącznotkankowych. Bogate podścielisko łącznotkankowe oraz znacznie mniejsza gęstość włókien mięśniowych gładkokomórkowych stanowią prawdopodobnie czynniki warunkujące rzadsze występowanie mięśniaków w jej obrębie. Lokalizują się one zazwyczaj na obszarze warstwy mięśniowej, w znacznej odległości od kanału szyjki, przeciętnie około 13-30mm na zewnątrz od osi długiej kanału. Ten rodzaj mięśniaków nie posiada ukształtowanej torebki naczyniowej w porównaniu z pozostałymi typami mięśniaków. Badania sugerują, że w ich obrębie brak jest naczyń (prawdopodobnie ze względu na początkowe stadium guza). Obecnie angiogeneza uważana jest za ważny czynnik kontrolujący wzrost i zdolność przerzutowania guzów złośliwych (58). Rola angiogenezy we wzroście guzów łagodnych pozostaje nadal niejasna.

Inna ciekawa hipoteza Stewarta i Nowaka w 1998 roku zakłada, że mięśniaki są rezultatem hipoksemicznego uszkodzenia myometrium w trakcie krwawień miesięczkowych.

Etiopatogeneza mięśniaków macicy jest bardzo złożona. Obok zaburzeń genetycznych (dziedzicznych vs. nabytych) elementem osiowym wzrostu mięśniaków są hormony płciowe, których działania są dodatkowo modulowane przez czynniki wzrostu na poziomie tkankowym oraz produkty genów odpowiedzialnych za cykl komórkowy i apoptozę na poziomie wewnątrzkomórkowym. Tak wielokierunkowe działanie hormonów płciowych, nakładające się na równie złożony wpływ czynników wzrostu i regulatorów cyklu komórkowego, może tłumaczyć niejednoznaczne i niekiedy sprzeczne obserwacje kliniczne dotyczące wpływu ciąży oraz antykoncepcji hormonalnej na rozwój mięśniaków macicy.

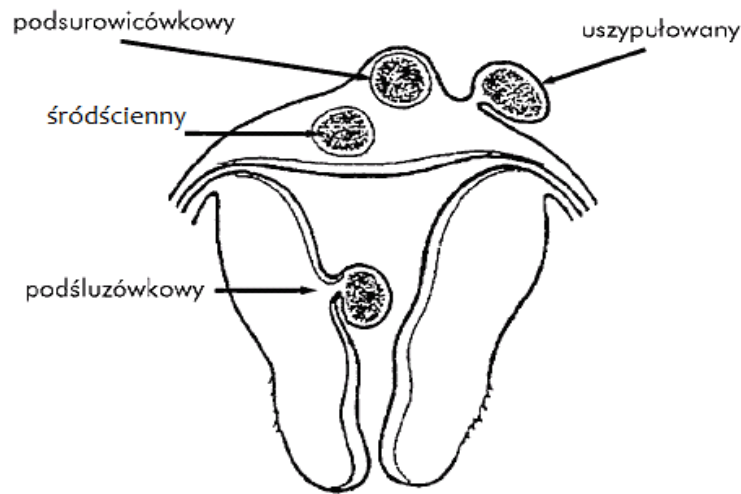
1.5 Rola ultrasonografii w diagnostyce mięśniaków macicy u kobiet ciężarnych

W przypadku ciąży powikłanej mięśniakami macicy ze względu na bezpieczeństwo płodu metody diagnostyczne są ograniczone do badania ultrasonograficznego oraz badania za pomocą rezonansu magnetycznego w bardziej złożonych przypadkach.

Badania te można wspomóc badaniem przezpochwowym (wyczuwalne mięśniaki macicy zlokalizowane w pobliżu szyjki macicy, ewentualnie nisko w trzonie macicy) oraz badaniem palpacyjnym przez powłoki brzuszne (wyczuwalne duże mięśniaki, zlokalizowane na ścianie przedniej trzonu macicy ewentualnie w dnie). Jednakże podczas ciąży następuje znaczne rozpulchnienie mięśniaków, zwłaszcza w ciąży zaawansowanej dlatego ten rodzaj badania nie zawsze jest dokładny (55).

Na ogół rozpoznawanie łagodnych nowotworów macicy nie nastręcza większych trudności w diagnostyce ultrasonograficznej. Czasem jednak ostateczna diagnoza wymaga dokładniejszej analizy. Trudności są spowodowane współistnieniem mięśniaków macicy z ciążą, różnymi patologiami w obrębie macicy jak na przykład rozrosty, rak endometrium, gruczolistość wewnętrzna czy mięsak. Pomimo charakterystycznego zwykle obrazu widocznego w badaniu ultrasonograficznym mięśniaki mogą wykazywać znaczną różnorodność morfologiczną i wykazywać trudności diagnostyczne nawet doświadczonym sonologom tym bardziej jeżeli towarzyszą one rozwijającej się w jamie macicy ciąży. W obrębie macicy mięśniaki zazwyczaj lokalizują się w trzonie albo cieśni (lokalizacja okołoszyjkowa).

Rys.1 Schemat najczęstszych lokalizacji mięśniaków macicy



Dzięki uprzejmości mp.pl

Mięśniaki zbudowane są z mięśni gładkich i tkanki włóknistej, zazwyczaj wykazują nieco obniżoną echogenność w stosunku do prawidłowego mięśnia macicy, zwykle jest też dobrze widoczna hiperechogeniczna torebka, która pozwala precyzyjnie określić granice zmiany. Ultrasonografia przezpochwowa pozwala precyzyjnie określić nie tylko wymiary, liczbę i lokalizację, ale również wewnętrzną echostrukturę mięśniaków. W niektórych przypadkach zaawansowanej ciąży właściwie jedyną możliwością dokładnej oceny mięśniaków jest ultrasonografia przezbrzuszną.

W niektórych przypadkach skurcz macicy może na obrazie ultrasonograficznym przypominać mięśniaka. Aby nie doszło do złej interpretacji obrazu powinno się wyliczyć następujące cechy odróżniające te dwa zjawiska od siebie:

- mięśniak ma zazwyczaj wyraźne granice, podczas gdy skurcz występuje jako ogniskowy obszar zgrubienia, który zlewa się z przyległym myometriem,
- mięśniak może powodować zniekształcenie zewnętrznych konturów macicy, co zazwyczaj nie zdarza się w przypadku skurczu,

- mięśniak nie zmienia swojego wyglądu podczas całego badania ultrasonograficznego, podczas gdy skurcz zazwyczaj ustępuje w ciągu 5-10 minut.

Należy jednak zaznaczyć, iż guzy te nierzadko zmieniają swoją echostrukturę, stając się hipo- lub hiperechogeniczne. Spowodowane to jest zwykle współistniejącymi zmianami wstecznymi, takimi jak obszary martwicy, pola szkliwienia, pola płynowe lub mikrozwapnienia.

Innym wątkiem jest unaczynienie mięśniaków macicy, które występuje na ogół obwodowo i jest bardzo dobrze oceniane za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej z kolorowym kodowaniem przepływu naczyniowego. W mięśniakach obserwowane są w badaniu dopplerowskim takie anomalie naczyniowe jak żylakowate poszerzenie naczyń i anastomozy tętniczo-żylne.

Potencjalna przydatność ultrasonografii dopplerowskiej 3D w precyzyjnej ocenie gęstości małych naczyń nie została ostatecznie udowodniona (56-58). Dane z piśmiennictwa oraz własne obserwacje wykazują, że w metodzie kolorowego Dopplera można znaleźć unaczynienie w ponad 90% mięśniaków. Unaczynienie mieszane tzn. obwodowe oraz centralne, spotykane jest zazwyczaj w mięśniakach uszypułowanych. Ultrasonografia dopplerowska z kolorowym kodowaniem przepływu krwi może być wykorzystywana przede wszystkim w różnicowaniu między mięśniakami a gruczolistością wewnętrzną z rozproszonymi, nieregularnie ułożonymi, drobnymi naczyniami. Dodatkowe współwystępowanie proliferacji mięśni gładkich wokół ektopowego endometrium powoduje powstawanie nieregularnych w obrysie i słabo ograniczonych obszarów o zmiennej echogeniczności. Ta cecha zazwyczaj pozwala prawidłowo zróżnicować gruczolistość od większości mięśniaków, które mają dobrze zarysowaną torebkę.

Zróżnicowanie między mięśniakiem a rozrostami czy rakiem endometrium zwykle nie jest trudne. Dokładne badanie i obserwacja unaczynienia guza zazwyczaj ułatwia postawienie trafnej diagnozy. Należy jednak pamiętać, że pola martwicy w guzie mogą być tak duże, że naczynia widoczne są niekiedy tylko na obwodzie zmiany, sugerując brak neoangiogenezy. Decydujące wówczas staje się badanie w skali szarości, które często ukazuje podejrzone, niepodobne do mięśniaków, zmiany w błonie mięśniowej czy zajęcie szyjki macicy. Stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym obecności dużych, nietypowych guzów o

mieszanej echogeniczności, nawet przy skąym unaczynieniu, powinno sugerować istnienie szybko rosnącego mięsaka macicy. W nowotworach tych, w odróżnieniu od większości mięśniaków macicy często udaje się uwidocznć nasiloną strefę waskularyzacji z poszerzonymi; nieregularnie biegnącymi naczyniami. Dodatkowym kryterium może być pomiar maksymalnej szybkości przepływu krwi. Kompleksowa ocena danych klinicznych, wywiadu chorobowego i danych z badania ultrasonograficznego pozwoli z dużym prawdopodobieństwem prognozować wystąpienie tej choroby.

1.6 Badanie dopplerowskie tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy pępowinowej płodu

Współczesna perinatologia sięga po coraz nowocześniejsze metody oceny dobrostanu płodu (59-63). Dużą rolę w tym zakresie odgrywa zastosowanie metod dopplerowskich do oceny przepływów krwi w krążeniu matczyno-płodowym, które stanowią uzupełnienie metod biofizycznych i umożliwiają nieinwazyjną diagnostykę niedotlenienia i kwasicy u płodu (69-69,70).

Wilczyński i wsp. wykazali dużą wartość diagnostyczną badań dopplerowskich, głównie w tętnicy pępowinowej, w prognozowaniu stanu noworodka u pacjentek z wyrównaną cukrzycą (71).

Dopplerowska metoda pomiaru zajmuje ustaloną pozycję i podkreślić należy zgodność wszystkich autorów co do tego, że jej stosowanie spowodowało obniżenie współczynników śmiertelności w ciążach patologicznych (72,73).

1.7 Wpływ mięśniaków na ciążę

Mięsień macicy podczas ciąży znajduje się w stanie pewnego napięcia. Włókna mięśniowe budujące ten narząd ulegają hiperplazji oraz hipertrofii. Według niektórych doniesień ciąża wydaje się zapobiegać rozwojowi mięśniaków macicy, a każda kolejna nasila ten protekcyjny wpływ. Ryzyko pojawienia się i wzrostu mięśniaków zwiększa się wraz z upływem czasu od ostatniego porodu. Powszechnie uważa się, że wysokie stężenie hormonów płciowych towarzyszące ciąży może prowadzić do wzrostu mięśniaków oraz nasilenia objawów

związanych z ich obecnością (74). Badania kobiet z mięśniakami macicy wykazały, iż znacznie częściej występują one po 35. roku życia (75).

Przez długi czas sądzono, że mięśniaki macicy rosną przez cały okres ciąży. Przeprowadzone przez H.T. Winer-Muram i wsp. badania ultrasonograficzne udowodniły, iż rozmiary mięśniaków macicy mogą się zmieniać w pierwszym trymestrze ciąży, podczas gdy w drugiej połowie ciąży pozostają raczej stałe (76). Może to być wynikiem proliferacji komórek guza ewentualnie zmian degeneracyjnych zachodzących w jego obrębie. Do podobnego wniosku doszli De Vivo A. i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań ultrasonograficznych w poszczególnych trymestrach ciąży. Stwierdzono, iż większość mięśniaków macicy (71%) powiększyło swoje rozmiary podczas trwania ciąży (biorąc pod uwagę zmianę objętości mięśniaka powyżej 10 %) (77).

Wyniki badań Aharoniego i wsp. zakwestionowały powszechny pogląd o powiększaniu się mięśniaków w ciąży. W badaniu tym za pomocą regularnych pomiarów ultrasonograficznych wykonywanych co 3-8 tyg. oraz w 6 tyg. połogu stwierdzono, że u 78% ciężarnych rozmiary mięśniaków nie zmieniły się, a u 22% powiększenie objętości nie przekraczało 25%. Lev-Toaff i wsp. wykazali jednak, że wzrost mięśniaków następuje zwykle w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast w późniejszym jej czasie te guzy, w tym szczególnie o większych rozmiarach, mogą się zmniejszać (78). Natomiast Noia i wsp. stwierdzili, że powiększenie się mięśniaków w ciąży występuje tylko u 11% badanych ciężarnych (79).

Przedstawione powyżej wyniki licznych badań odnoszą się do objętości mięśniaków, natomiast swój kształt zmienia większość mięśniaków macicy podczas ciąży.

Autorzy badań jednomyślnie stwierdzili, iż ciąża występująca u kobiety z mięśniakami macicy obarczona jest ponad dwukrotnie większą liczbą powikłań niż u ciężarnych bez mięśniaków macicy. Emancypacja kobiet powoduje coraz późniejsze zachodzenie w pierwszą ciążę, z związku z czym możemy spodziewać się w przyszłości wzrostu liczby powikłań towarzyszących ciężarnym z macicą mięśniakowatą.

1.8 Powikłania wywoływane przez mięśniaki macicy

Mięśniaki macicy mogą niekorzystnie wpływać na płodność kobiet. Częstość poronień u kobiet z mięśniakami macicy w I trymestrze ciąży dochodzi do 40%, odpowiednio w drugim trymestrze 17% (80). Często wykrywa się je podczas rutynowej diagnostyki ultrasonograficznej szukając przyczyn trudności zajścia w ciążę lub jej donoszenia.

Umieszczenie mięśniaków w okolicy ujść jajowodów może doprowadzić do ich niedrożności. Liczne, drobne rozsiane w mięśniu macicy mięśniaki często powodują zaburzenia związane z implantacją jaja płodowego w endometrium. W przypadku sytuacji gdy już dojdzie do implantacji mogą upośledzać ukrwienie tej okolicy co skutkuje nieprawidłowym rozwojem struktur zarodka oraz kosmówki. Często ta patologia jest przyczyną nawracających krwawień w początkowych etapach ciąży.

Zazwyczaj do poronień związanych z występowaniem mięśniaków dochodzi na skutek rozciągnięcia jamy macicy, trudności w implantacji jaja płodowego oraz zmian w endometrium o charakterze przerostu lub zaniku.

Mięśniaki podśluzówkowe powodują zaburzenia unaczynienia endometrium. Przewlekły stan zapalny, atrofia endometrium zwiększają odsetek nieprawidłowych implantacji w związku z czym przyczynia się do wczesnych strat ciąż (81). Mięśniaki macicy a w szczególności te o lokalizacji podśluzówkowej oraz śródściennej mogą mieć negatywny wpływ nie tylko na płodność kobiet ale także mogą być przyczyną m.in. porodu przedwczesnego, nieprawidłowego położenia płodu, przedwczesnego oddzielenia łożyska, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, osłabienia lub nieskoordynowanej czynności skurczowej macicy, zaburzeń w obkurczaniu się macicy w III okresie porodu i związanego z tym przedłużonego krwawienia (82-84).

Najgroźniejszym powikłaniem we wczesnej ciąży w macicy mięśniakowatej są zmiany degeneracyjne mięśniaka z wtórna infekcją, które nie tylko często powodują poronienia ale również mogą stanowić źródło uogólnionej infekcji mogącej prowadzić do posocznicy, nierzadko kończącej się histerektomią (85).

W II trymestrze ciąży zmiany zachodzące w mięśniaku mogą dotyczyć jego rozmiarów, ukrwienia oraz powodować szereg dolegliwości. Najczęstsze zmiany degeneracyjne to

zeszklwienie, częściowa martwica i/lub czerwone zwyrodnienie „degeneratio rubra”. Powikłanie to charakteryzuje się zaburzeniem krążenia krwi w mięśniaku (zwłaszcza dużych rozmiarów) ze zmianami zakrzepowymi głównie w małych żyłkach; uciskiem na cienkościenne naczynia tętnicze z wynaczynieniem krwi. Zespół ten został po raz pierwszy opisany przez Gebharda w 1899 roku, a wyjaśnienia patomechanizmu powstawania zwyrodnienia czerwonego dokonali Smith i Shaw. R. Faulkner podkreślał, że zwyrodnienie czerwone nie występuje w zdrowych mięśniakach, lecz jedynie w tych guzach, w których wcześniej, przed zejściem w ciążę występowały już zmiany degeneracyjne np. o charakterze zeszkliwienia. Częstość występowania objawowego zwyrodnienia czerwonego w ciąży nie jest wielka i stanowi ok. 1%, podczas gdy w badaniach histopatologicznych preparatów operacyjnych wynosi około 5% (85).

Ponadto zmiany histopatologiczne w obrębie mięśniaka charakteryzują się obrzękiem i rozmiękaniem z ogniskami nekrozy. Bardzo często w takiej sytuacji dochodzi do ostrego bólu w podbrzuszu u pacjentki wraz z wysoką temperaturą i leukocytozą a nawet z podrażnieniem otrzewnej. Niekiedy dolegliwości te są tak gwałtowne, że wymagają otwarcia jamy brzusznej i różnicowania z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego czy niedrożnością przewodu pokarmowego.

Zaleca się objawowe leczenie zwyrodnienia czerwonego z preferencją stosowania środków przeciwbólowych, relaksujących oraz antybiotyków, szczególnie u chorych z wysoką gorączką oraz podwyższoną leukocytozą, co zdarza się dość często.

Mięśniaki podsurowicze, dużych rozmiarów, zlokalizowane na przedniej ścianie macicy mogą powodować ucisk na pęcherz moczowy i powodować związane z tym zaburzenie w postaci częstomoczu. Natomiast mięśniaki zlokalizowane na ścianie tylnej mogą powodować występowanie ostrych objawów uciskowych na naczynia miednicy mniejszej (86).

1.9 Poród a mięśniaki macicy

W III trymestrze ciąży i podczas porodu u ciężarnych z mięśniakami macicy mogą występować liczne powikłania, takie jak:

- nieprawidłowe położenie płodu w wyniku rozciągnięcia macicy przez mięśniaki,

- osłabienie lub nieskoordynowana czynność skurczowa mięśnia macicy (zwłaszcza w przypadku mięśniaków śródściennych),
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego,
- poród przedwczesny,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- zaburzenia w obkurczaniu się macicy w III okresie porodu i związane z tym zwiększone krwawienie a nawet krwotok z dróg rodnych.

W jednym z badań Andreaniego przebadano 251 ciężarnych z mięśniakami macicy wielkości ≥ 5 cm i zaobserwowano, że kilka dużych mięśniaków jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonego krwawienia podczas porodu ale nie krwotoku porodowego >1000 ml (87).

Mięśniaki macicy, zwłaszcza te większych rozmiarów, mogą powodować powikłania ciąży, natomiast mięśniaki małe podsurowicze lub uszypułowane zwykle nie zakłócają przebiegu ciąży oraz porodu.

W prognozowaniu pomyślnego zakończenia ciąży w macicy mięśniakowatej zasadnicze znaczenie mają takie czynniki jak liczba mięśniaków, wielkość mięśniaków, lokalizacja mięśniaków w macicy oraz kierunek ich rozrostu (88).

Ciężarne, które przebyły już przed ciążą lub w czasie ciąży zachowawcze wyłuszczenie mięśniaków winny być rozwiązywane cięciem cesarskim, gdyż mięśniakom macicy może towarzyszyć gruczolistość śródmaciczna (adenomyosis uteri), która osłabia mięsień macicy i podwyższa ryzyko jego pęknięcia w szczególności gdy podczas usuwania mięśniaka doszło do otwarcia jamy macicy (89).

W ostatnim miesiącu ciąży jak i na początku porodu wszystkie ciężarne z mięśniakami macicy powinny być poddawane dokładnemu, aseptycznemu badaniu *per vaginam*, celem oceny dostępnej przy badaniu części macicy i stwierdzeniu ewentualnej przeszkody porodowej.

Jeżeli badaniem *per vaginam* nie stwierdzi się przeszkody porodowej, a poród rozwija się prawidłowo, to może być prowadzony drogami i siłami natury. U kobiet, które już rodziły (zwłaszcza kilkakrotnie), zaawansowany wiek nie powinien być wskazaniem do rozwiązania cięciem cesarskim, gdyż poród drogami natury często przebiega bez powikłań (90).

Mięśniaki macicy zlokalizowane w dolnym odcinku macicy wymagają rozwiązania cięciem cesarskim, ponieważ taka lokalizacja jest oczywistą przeszkodą porodową. Szczególnie ten sposób ukończenia ciąży jest zalecany gdy mięśniakom macicy towarzyszy nieprawidłowe położenie płodu. Ryzyko rozwiązania ciąży przez cięcie cesarskie wzrasta wraz z powiększaniem się mięśniaka. W przypadku ciąży powikłanej stanem po zachowawczym wyłuszczeniu dużych mięśniaków w trzonie macicy wskazane jest także cięcie cesarskie jako rozwiązanie ciąży (91).

Tab. I Zbiorcze wyniki położnicze ciężarnych z mięśniakami macicy i bez mięśniaków (87,92).

	Z mięśniakami	Bez mięśniaków	P
Cięcie ces.	48,8%(2098/4322)	13,3%(22989/173052)	<0.01
Niepr. położenie	13,0%(466/3585)	4,5%(5864/130932)	<0.01
Dystocja	7,5%(260/3471)	3,1%(4703/148778)	<0.01
Krwotok poporodowy	2,5%(87/3537)	1,4%(2130/153631)	<0.01
Wycięcie macicy	3,3%(18/554)	0,2%(27/18000)	<0.01
Zatrzymanie łożyska	1,4%(15/554)	0,6%(839/134685)	<0.01
Zapalenie błony śluzowej macicy	8,7%(78/893)	8,2%(2149/26090)	0.63
IUGR	11,2%(112/961)	8,6%(3575/41630)	<0.01
Poród przedwczesny	16,1%(116/721)	8,7%(1577/18187)	<0.01
Łožysko przodujące	1,4%(50/3608)	0,6%(924/154334)	<0.01
Krwawienie w I-szym trym.	4,7%(120/2550)	7,6%(1193/15732)	<0.01
PROM	6,2%(217/3512)	12,2%(7425/60661)	<0.01

1.10 Leczenie operacyjne mięśniaków macicy w ciąży

Leczenie operacyjne mięśniaków macicy w II trymestrze ciąży nie jest zalecane, podczas gdy w I trymestrze mięśniaki podsurowicze, płytko usadowione w mięśniu macicy, mięśniaki uszypułowane, mogą być wyłuszczone, zwłaszcza u tych ciężarnych, które poroniły ciążę z powodu istniejących mięśniaków, pozostawionych bez leczenia. Najkorzystniejszym okresem do przeprowadzenia operacji jest 12.-14. tydzień ciąży (93).

Szybki rozwój operacji laparoskopowych w latach 90-tych sprawił, że ukazało się wiele prac analizujących korzyści laparoskopowego usuwania mięśniaków macicy również w aspekcie późniejszej płodności i możliwości donoszenia ciąży.

Osobnym zagadnieniem jest usuwanie mięśniaków macicy podczas cięcia cesarskiego. W przeszłości operacje te były wykonywane znacznie częściej niż obecnie. Aktualnie takie operacje wykonuje się sporadycznie i tylko wówczas, gdy mięśniaki są uszypułowane lub też podsurowiczkowe z niewielką częścią śródścienną (94, 95).

Należy indywidualnie traktować każdy przypadek ciąży i porodu powikłanego obecnością mięśniaków macicy (96). Postępowanie terapeutyczne powinno być uzależnione od wielu czynników, takich jak wiek ciężarnej, liczba, wielkość i lokalizacja mięśniaków czy fakt posiadania potomstwa. Zalecane jest utrwalanie zasady postępowania zachowawczego zarówno w ciąży jak i podczas porodu, nawet gdy poród jest rozwiązywany cięciem cesarskim. Usuwanie mięśniaków macicy podczas cięcia cesarskiego jest raczej niewskazane, gdyż może powodować trudny do opanowania krwotok. Z kolei usuwanie mięśniaków po okresie połogu jest dużo łatwiejsze i bezpieczniejsze.

Wobec rozwoju technik wspomaganego rozrodu i rosnącej liczby kobiet odkładających w czasie planowaną ciążę, przez co zwiększa się częstość mięśniaków macicy u ciężarnych, konieczne jest przeprowadzenie dalszych randomizowanych badań oceniających związek pomiędzy przebiegiem ciąży, porodu oraz połogu a mięśniakami macicy.

2 CEL PRACY

1. Ocena porównawcza przebiegu ciąży powikłanej mięśniakami macicy z przebiegiem ciąży fizjologicznej.
2. Ocena przebiegu porodu u ciężarnej z macicą mięśniakowatą w odniesieniu do porodu fizjologicznego.
3. Ocena stanu noworodka we wczesnym połogu (2-3 dni po porodzie) u rodzących z mięśniakami macicy.

3 MATERIAŁ I METODYKA

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 102 kobiety ciężarne z ciążą powikłaną mięśniakami macicy oraz 90 (losowo dobieranych) kobiet z ciążą fizjologiczną, które były hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2008 roku do 30 listopada 2010 roku.

W zależności od stwierdzenia mięśniaka macicy, wyodrębniono dwie grupy badawcze:

Grupa I (n=102) – ciężarne z mięśniakami macicy,

Grupa II (n=90) – ciężarne z ciążą fizjologiczną (bez dodatkowych chorób towarzyszących ciąży).

Różnica liczebności w badanych grupach (102 vs. 90) nie miała istotnego wpływu na analizę statystyczną.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET/45/B/2008 z dnia 26.06.2008).

W wyodrębnionych grupach analizie poddano następujące parametry:

❖ Podstawowe dane demograficzne:

- wiek,
- wykonywany zawód,
- grupę krwi,
- obecność czynnika Rh,
- wiek wystąpienia I miesiączki,
- czas trwania miesiączki,
- typ miesiączki,
- długość cyklu miesięczkowego.

❖ Przeszłość położniczą:

- liczbę przeżytych ciąż,

- liczbę przebytych porodów,
- sposób ukończenia ciąży,
- przebyte zabiegi operacyjne związane z żeńskimi narządami rodnyymi.

❖ Aktualny przebieg ciąży:

- wiek ciążowy przy przyjęciu,
- typ ciąży – ciąża pojedyncza vs. bliźniacza,
- położenie płodu/ów,
- lokalizacja łożyska,
- obecność łożyska przoduującego,
- obecność lub brak najczęstszych chorób towarzyszących ciąży takich jak:
 - nadciśnienie w ciąży,
 - cukrzyca ciążowych,
 - zestawienie konfliktowe w zakresie RhD,
 - infekcja dróg moczowych (w oparciu o wynik badania posiewu mikrobiologicznego z moczu),
 - stany zapalne pochwy i szyjki macicy (w oparciu o wynik badania wymazu mikrobiologicznego z pochwy i kanału szyjki macicy).
- obecność najczęstszych chorób płodu:
 - choroby nerek (wodonercze płodu, nerki torbielowate),
 - przepuklina przeponowa,
 - hipotrofia,
 - wady CSN (rozszczep kręgosłupa),
 - wady układu kostno – szkieletowego,
 - makrosomia płodu.

❖ Ocena mięśniaków macicy w zależności od ich:

- liczby,
- wielkości,
- lokalizacji w macicy:
 - trzon,
 - cieść,
- lokalizacji w stosunku do mięśniówki macicy:
 - podsurowiczy,
 - podśluzówkowy,
 - śródścienny.

❖ Przebieg porodu:

ocena powikłań, które wystąpiły bezpośrednio przed porodem:

- krwawienie z dróg rodnych,
- zagrażająca zamartwica płodu oraz odwrócenie wskaźnika CPR (Cerebro-Placental Ratio)
- zagrażająca rzucawka,
- przedwczesne odklejenie łożyska,
- przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego,
- dystocja barkowa,

- konflikt pępowinowy.

Sposób ukończenia ciąży:

- poród siłami natury,
- poród siłami natury przy zastosowaniu znieczulenia zewnątrzoponowego,
- cięcie cesarskie.

Analiza czasu trwania poszczególnych okresów w przypadku porodu drogami natury:

- I okres porodu,
- II okres porodu,
- III okres porodu.

Analiza zabiegów wykonanych podczas porodu drogami natury:

- Instrumentalna kontrola jamy macicy.
 - ❖ Ocena utraty krwi u pacjentek z mięśniakami macicy w zależności od rodzaju porodu wraz z analizą porównawczą z grupą kontrolną pacjentek.
 - ❖ Ocena stanu ogólnego noworodków urodzonych przez kobiety z macicą mięśniakowatą:
 - stan ogólny noworodka oceniany w skali Apgar,
 - pomiar masy urodzeniowej oraz długości noworodka.
 - ❖ Analiza wczesnego okresu połogu:
 - ocena parametrów morfotycznych krwi :
 - poziomu erytrocytów,
 - leukocytów,
 - hemoglobiny,
 - hematokrytu,
 - płytek krwi,
 - analiza wdrożonego leczenia z powodu powikłań porodu:
 - leczenie krwiotwórcze,
 - antybiotykoterapia,
 - leczenie przeciwzakrzepowe,
 - leczenie infekcji dróg moczowych,
 - ocena czasu trwania hospitalizacji przed oraz po porodzie u kobiet z mięśniakami macicy w stosunku do grupy kontrolnej.

Powyższe dane uzyskano na podstawie:

- wywiadu położniczego,
- badania fizykalnego,
- badania ultrasonograficznego,
- badania kardiograficznego,
- karty przebiegu ciąży,
- historii choroby.

3.1 Opracowania statystyczne

Analizę statystyczną oparto na klasycznych, podstawowych procedurach testu niezależności Chi-kwadrat, analizy wariancji F, testu t- Studenta oraz współczynnika korelacji r. Testu niezależności Chi-kwadrat używano do zbadania współzależności pomiędzy zmiennymi wyrażonymi w wartościach kodowanych, badając też współzależność pomiędzy wybraną zmienną kodowaną a przynależnością do grupy badanej z mięśniakiem macicy i grupy kontrolnej bez mięśniaka. W przypadku, kiedy liczebności oczekiwane w dowolnej spośród porównywanych kategorii były mniejsze od 5 zastosowano test dokładny Fishera. Testu T-Studenta dla zmiennych nie powiązanych użyto do porównania różnic pomiędzy średnimi poziomami cech w grupie badanej i kontrolnej. Aby wypowiedzieć się na temat dynamiki wzajemnych powiązań pomiędzy badanymi zmiennymi, posłużono się współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona, sprawdzając każdorazowo czy jest istotnie różny od zera. W pierwszym etapie analizy w sposób opisowy scharakteryzowano włączone do badania kobiety z grupy kontrolnej i z grupy badanej. Zmienne o charakterze ciągłym (zaliczono do nich m.in. wiek matki, wiek ciążowy, punktację Apgar) opisano podając dla nich wartości minimalne, maksymalne, średnią, medianę, dolny i górny kwartyl oraz odchylenia standardowe. W stosunku do zmiennych skategoryzowanych podano liczebności oraz wartości procentowe. Przed testowaniem istotności różnic cech pomiędzy grupami w stosunku do zmiennych o charakterze ciągłym przetestowano ich zgodność z rozkładem normalnym. Dla wybranych zmiennych podano linię regresji wraz z wykresem rozrzutu.

Za istotne statystycznie uznano wyniki z $p \leq 0,05$.

Do analizy statystycznej wykorzystano dodatek statystyczny Excela oraz pakiet Statistica v. 9.1.

4 WYNIKI BADAŃ

4.1 Dane demograficzne

➤ Średni wiek ciężarnej.

Średni wiek ciężarnych z grupy badanej (ciężarne z mięśniakami macicy) wyniósł 35 lat (zakres: 26-48), w grupie drugiej (pacjentki z ciążą fizjologiczną) 30 lat (zakres: 19-44) [tab.I].

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Dolny kwartyl	Górny kwartyl
Wiek gr. badana	101	35,1	35	26	48	32	39
	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Dolny kwartyl	Górny kwartyl
Wiek gr. kontrolna	89	30	31	19	44	26	33

Tab. IIa Średni wiek kobiet

Testy t; Porównanie wieku w grupie badanej i kontrolnej											
Grupa 1 z guzem											
Grupa 2 bez guza											
Zmienna	Średnia 0	Średnia 1	t	df	p	N ważnych 0	N ważnych 1	Odch.1 0	Odch.2 1	iloraz F Wariacje	p Wariacje
WIEK B	35,1	30,0	7,19	187	000000	100	89	4,79	4,99	1,08	0,69

Tab. IIb Średni wiek kobiet

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono, istotną różnicę w wieku kobiet z grupy pierwszej (z mięśniakami macicy) w porównaniu do grupy drugiej ($p < 0,0001$).

Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację ($p = 0,554$) pomiędzy średnim wiekiem pacjentek z mięśniakami macicy a wielkością mięśniaka.

➤ Wykonywany zawód.

W pracy, analizie poddano także wykonywany zawód. W obydwu grupach przeważały kobiety wykonujące pracę umysłową (51% vs. 48%). W grupie I więcej było kobiet wykonujących pracę fizyczną (27% vs. 20%). Z kolei nie pracujących było więcej w grupie II (22% vs. 29%). Dodatkowo w grupie kontrolnej 2% stanowiły studentki. Obserwowane różnice nie były statystycznie istotne [tab. III].

Grupa I
[n = 100]

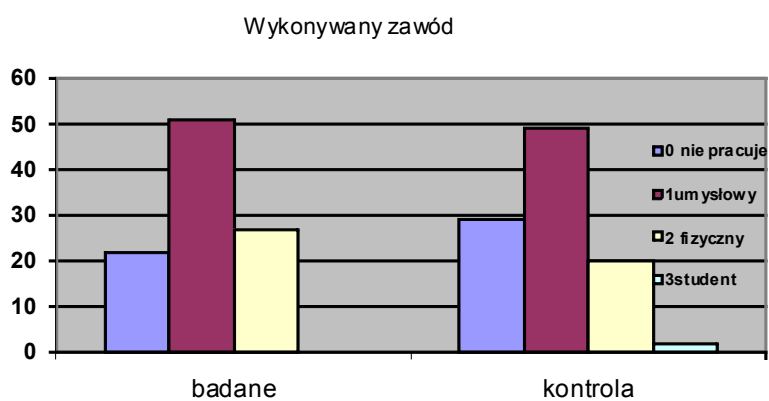
Grupa II
[n = 89]

Zawód	Liczebności	
	Dane	Kontrola
0	22	26
1	51	43
2	27	18
3	0	2
Suma końcowa	100	89

Zawód	%	
	Dane	Kontrola
0	22	29
1	51	49
2	27	20
3	0	2
Suma końcowa	100	100

Tab. IIIa Wykonywany zawód

Ryc. I Wykonywany zawód



Zawód	Dane	Kontrola	Badani+ kontrola	
2	27 (27%)	18 (20%)	14,3%	9,5%
Razem	100	89	189	

Tab. III b Wykonywany zawód

Jak wynika z tabel powyżej zawód o kodzie 2 (fizyczny) jednakowo często występuje zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej, test istotności różnicy między dwoma procentami (wskaźnikami struktury) nie daje podstaw do stwierdzenia, że 27% w grupie badanej jest istotnie różne od 20 % w grupie kontrolnej ($p=0,2587$).

Różnica między dwoma wskaźnikami struktury

% 1: N1: $p=$

% 2: N2:

Tab. III c Wykonywany zawód



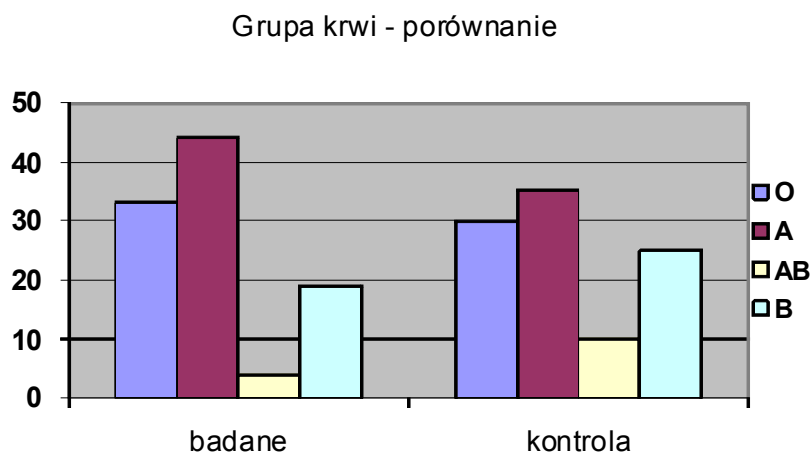
Grupa krwi.

Grupa krwi	Liczebności	
	Dane	Kontrola
0	16	27
A	21	31
AB	2	9
B	9	22
Suma końcowa	48	89

Grupa krwi	%	
	Dane	Kontrola
0	33	30
A	44	35
AB	4	10
B	19	25
Suma końcowa	100	100

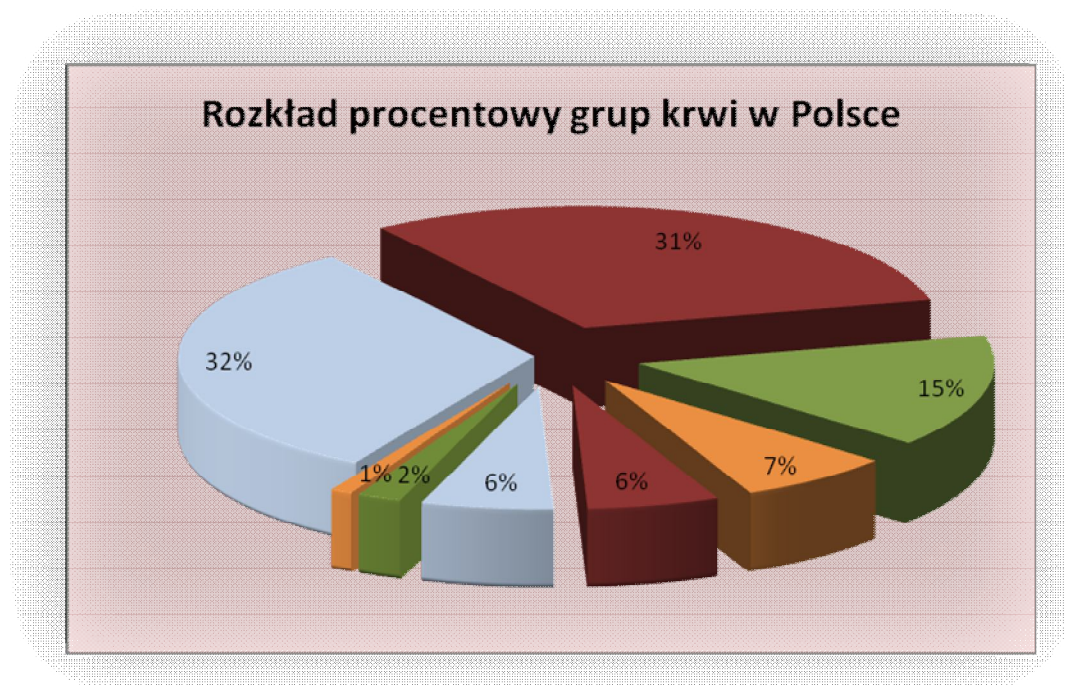
Tab. IV Grupa krwi

Ryc. II Grupa krwi



Najczęstszą grupą krwi w obydwu grupach była grupa A, nieco częściej występowała w grupie pacjentek z mięśniakami macicy (44 vs. 35%), z kolei najrzadziej występowała grupa krwi AB, ta z kolei przeważała u pacjentek w grupie kontrolnej (4 vs. 10%).

Ryc. III Rozkład Procentowy Grup krwi w Polsce wdl. RCKiK



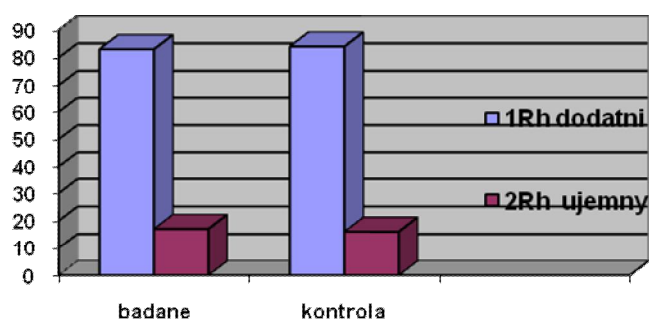
A	Rh+	32%	A	Rh-	6%
O	Rh+	31%	O	Rh-	6%
B	Rh+	15%	B	Rh-	2%
AB	Rh+	7%	AB	Rh-	1%

➤ Czynniki RhD.

Ponadto oceniono procentowo występowanie czynnika Rh D w obydwu badanych grupach, nie stwierdzając różnic istotnych statystycznie w rozkładzie Rh D dodatni / ujemny w grupie I oraz II.

Czynnik Rh	Liczebności		Czynnik Rh	%	
	Dane	Kontrola		Dane	Kontrola
1	40	74	1	83	84
2	8	14	2	17	16
Suma końcowa	48	88	Suma końcowa	100	100

Tab. V Czynniki Rh D



Rozkład czynnika Rh D1 (dodatni) oraz Rh D2 (ujemny) w grupie badanej (83%) był praktycznie identyczny z grupą kontrolną (16%).

➤ Charakterystyka cyklu miesięczkowego.

Kolejną analizą była ocena wieku wystąpienia I miesiączki, czas jej trwania, analiza typu miesiączki oraz długości cyklu miesięczkowego.

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks
Wiek I miesiączki (lata) gr. badana	65	13,7	14	11	18

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks
Wiek I miesiączki (lata) gr. kontrolna	88	13,4	13	10	18

Tab. VI Średni wiek wystąpienia I miesiączki

Na podstawie dokonanych obliczeń stwierdzić można, iż średni wiek wystąpienia I miesiączki w obydwu badanych grupach był bardzo zbliżony, przy czym nieznacznie później pojawiała się I miesiączka w grupie pacjentek z mięśniakami macicy (13,7 vs. 13,4), ponadto minimalny wiek wystąpienia I miesiączki był także wyższy w tej grupie pacjentek (11 vs. 10).

➤ Średni czas trwania krwawienia miesięczkowego.

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks
krwawienie (dni) gr. badana	65	5,3	5	3	7
	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks
krwawienie (dni) gr. kontrolna	87	5,3	5	3	9

Tab. VII a Średni czas trwania krwawienia miesięczkowego

Długość cykli	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
Czas trwania miesiączki	5,32	5,28	0,245	150	0,807	65	87	1,15	1,2	1,09	0,72

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. VII b Średni czas trwania krwawienia miesięczkowego

Stwierdzono brak istotnej różnicy ($p = 0,807$) w czasie trwania miesiączki w grupie badanej (średnia 5,32 dni) w stosunku do grupy kontrolnej (średnia 5,28 dni).

➤ Czas trwania cyklu miesięczkowego.

Długość cykli	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
Długość vs.dla cyklu	28,5	29,0	- 1,1	150	0,27	65	87	2,95	2,46	1,43	0,12

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. VIII Długość cyklu

Podczas analizy długości trwania cyklu stwierdzono brak istotnej różnicy ($p = 0,272$) w długości cyklu miesięczkowego, w grupie badanej średni czas trwania cyklu miesięczkowego wynosił 28,5 dni podczas gdy w grupie kontrolnej średnia ta stanowiła 29 dni, czyli był nieznacznie dłuższy.

➤ Typ miesięczki.

Inną analizą była ocena typu miesięczki występująca wśród pacjentek z mięśniakami macicy i w grupie kontrolnej przed ciążą.

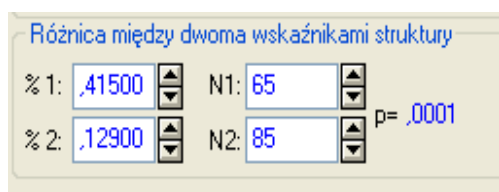
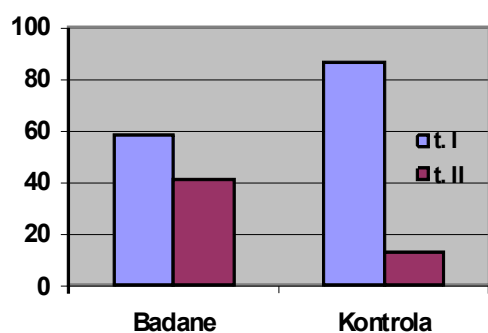
Typ I – miesięczka niebolesna, mierna - występowała znacznie częściej od typu II miesięczki – bolesnej, obfitej z tym, że w porównaniu do grupy kontrolnej znacznie częściej u pacjentek z mięśniakami macicy występował II typ krwawienia, miesięczka bolesna i obfita.

Typ miesięczki	Liczebności	
	Dane	Kontrola
1	38	74
2	27	11
Suma końcowa	65	85

Typ miesięczki	%	
	Dane	Kontrola
1	58,5	87
2	41,5	13
Suma końcowa	100	100

Tab. IX a Typ miesięczki

Ryc. IV Typ miesiączki



Tab. IX b Typ miesiączki

Typ miesiączki	Mięśniak 0-tak, 1-nie 0	Mięśniak 0-tak, 1-nie 1	Wiersz razem
1	48,53	63,47	112
2	16,47	21,53	38
Ogół	65	85	150

*Chi²Pearsona : 15,92 df=1 p=0,000066

Tab. IX c Typ miesiączki

Wystąpiła statystycznie istotna różnica między typem miesiączki a występowaniem mięśniaka. Statystycznie częściej w obydwu grupach występuje typ „1” miesiączki niż typ „2” p=0,000066 zaś procent wystąpienia miesiączki typu 2 równy 41,5 % w grupie I jest istotnie inny niż procent 12,9 % w grupie II p=0,0001.

4.2 Przeszłość położnicza

Liczba poprzednich ciąż	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	P dwustronny
	1,83	1,89	- 0,4	188	0,692	101	89	1,02	0,696

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. X Liczba poprzednich ciąż

Analizując ilość przebytych ciąż oraz porodów nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p = 0,692$) w liczbie ciąż w grupie badanej (średnia ilość przebytych ciąż - 1,82) w stosunku do grupy kontrolnej (średnia - 1,89). Stwierdzono natomiast, że pacjentki z grupy I były nieco rzadziej w ciąży niż z grupy II.

Liczba poprzednich porodów	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1	Iloraz F Wariacje	P Wariacje
	1,61	1,72	- 0,75	188	0,45	101	89	0,848	1,076	1,611	0,021

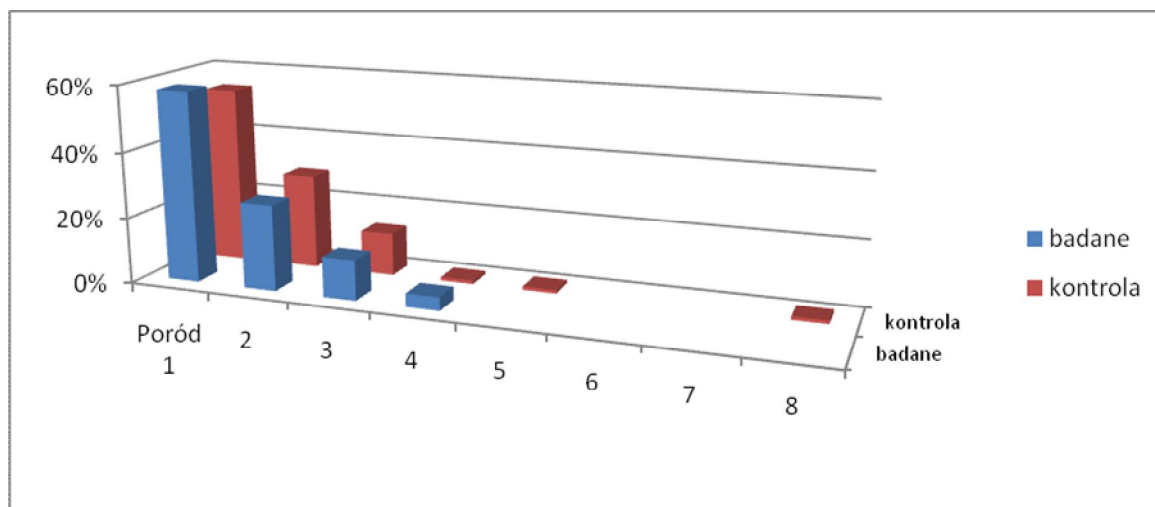
*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XI Liczba poprzednich porodów

Podobnie, stwierdzono brak istotnej różnicy ($p=0,453$) w liczbie odbytych porodów w grupie badanej (średnia liczba przebytych porodów - 1,61) w stosunku do grupy kontrolnej (1,72). Jednak obserwując średnie liczby porodów obydwu grup można zauważyć, iż średnia liczba porodów w grupie I jest mniejsza.

Poniższy wykres przedstawia porównanie ilości przebytych porodów w obydwu grupach. W grupie kontrolnej pojawiły się pacjentki które rodziły więcej niż 4 krotnie co nie wystąpiło w grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

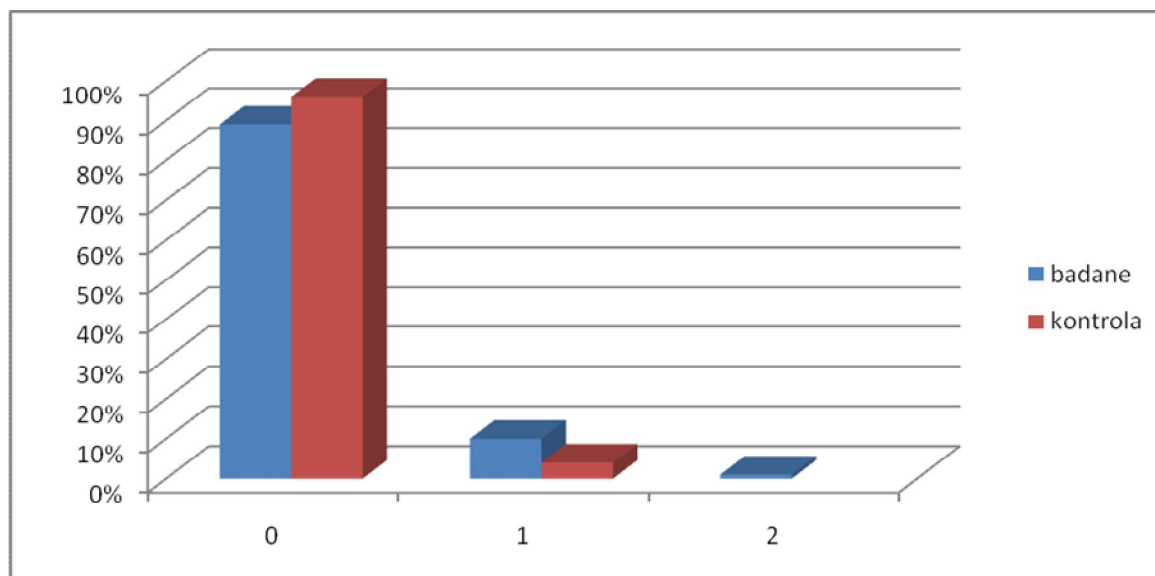
Ryc. IV Liczba porodów



➤ Liczba przebytych cięć cesarskich.

Wykres przedstawia procent wykonanych cięć w grupie badanej - gdzie w 10% przypadków wystąpił stan po 1 cięciu cesarskim i w 1% przypadków stan po 2 cięciach cesarskich. W grupie kontrolnej brak było stanów po więcej niż 1 cięciu cesarskim.

Ryc. V Liczba cięć



W grupie badanej znacznie częściej u pacjentek wcześniej wykonano 1 cięcie cesarskie (10% przypadków) w porównaniu do grupy kontrolnej (4% przypadków).

- Ocena zabiegów operacyjnych na narządy rodne.

Zabiegi	Grupa badana	Grupa kontrolna
Laparoskopia	5%	1%
Laparotomia	0	2%
Amniopunkcja	3%	0
IVF	4%	2%

Tab. XII Wykonane zabiegi

Stwierdzono częstsze wykonywanie zabiegów diagnostyczno-terapeutycznych takich jak laparoscopia, amniopunkcja oraz IVF w grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

4.3 Aktualny przebieg ciąży

- Średni wiek ciążowy w chwili porodu.

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch. std.
Wiek ciąży (tygodnie) gr. badana	95	37,1	38	25	41	3,6
	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch. std.
Wiek ciąży (tygodnie) gr. kontrolna	89	38	39	38,7	42	1,97

Tab. XIIIa Średni wiek ciążowy w chwili porodu

Zmienna	Testy T-Studenta dla porównania wieku ciążowego								
	Grupa 1: Guz występuje kod 0 Grupa 2: Guz nie występuje kod 1								
	Średnia 0	Średnia 1	t	df	p	N ważnych 0	N ważnych 1	Odch. std 0	Odch. std 1
30 TYGODNIE CIĄŻY	37,05	38,73	-3,88	182	0,000144	95	89	3,60	1,97

Tab. XIIIb Średni wiek ciążowy w chwili porodu

Średni wiek ciążowy w grupie z mięśniakami macicy był mniejszy w porównaniu do grupy kontrolnej. Minimalny wiek ciążowy w grupie I był dużo niższy (25 tyg.) w porównaniu do grupy II (38,7 tyg.).

Na podstawie wyników testu T-Studenta dla prób niepowiązanych, średni wiek ciążowy ciężarnych z mięśniakiem macicy (kod „0”) jest istotnie mniejszy od takiego samego wieku w grupie ciężarnych z grupy II (kod „1”) $p = 0,000144$. Ponadto stwierdzono korelację ujemną ($p = -0,586$) pomiędzy wiekiem ciążowym w chwili porodu (tygodnie) a wielkością mięśniaka macicy (cm).

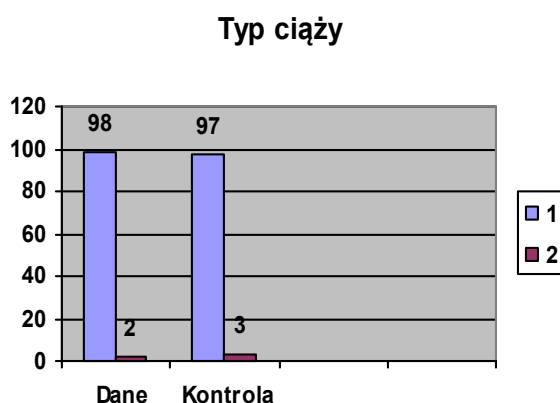
➤ Typ ciąży (pojedyncza vs. bliźniacza).

Kolejno poddano analizie typ ciąży w zależności od ilości płodów w jamie macicy stwierdzając w znacznej większości przypadków występowanie ciąży pojedynczej (98% vs. 97%), ciążę bliźniaczą stwierdzono w zaledwie 2; 3% ciąż.

Typ ciąży	Liczebności	
	Dane	Kontrola
1 (pojedyncza)	99	86
2 (bliźniacza)	2	3
Suma końcowa	101	89

Typ ciąży	%	
	Dane	Kontrola
1 (pojedyncza)	98	97
2 (bliźniacza)	2	3
Suma końcowa	100	100

Tab. XIV Typ ciąży – pojedyncza vs. bliźniacza



➤ Położenie płodów w jamie macicy.

Podczas oceny położenia płodów w jamie macicy stwierdzono częstsze występowanie położenia miednicowego w badanej grupie pacjentek w stosunku do grupy kontrolnej (21%

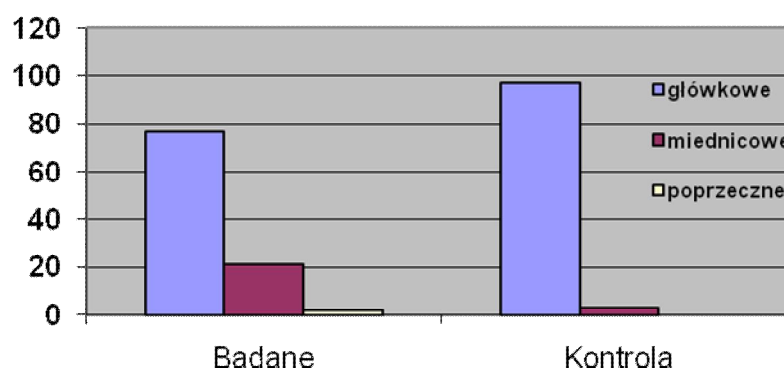
vs. 3%), dodatkowo w grupie pacjentek z mięśniakami macicy w 2% przypadków stwierdzono położenie poprzeczne płodu.

Położenie	Liczebności		Położenie	%	
	Dane	Kontrola		Dane	Kontrola
1 podł. główkowe	74	87	1 podł. główkowe	77	97
2 miednicowe	20	3	2 miednicowe	21	3
3 poprzeczne	2	0	3 poprzeczne	2	0
Suma końcowa	96	90	Suma końcowa	100	100

Tab. XVa Położenie płodu

Ryc. VI Położenie płodu

Położenie płodu



Wykres przedstawia znacznie częstsze występowanie położenia miednicowego w przypadku ciąży powikłanej mięśniakami macicy.

Różnica między dwoma wskaźnikami struktury					
% 1:	.20800	N1:	96	p= .0000	☒ Jednostronny ☐ Dwustronny
% 2:	.02200	N2:	89		

Tab. XVb Położenie płodu

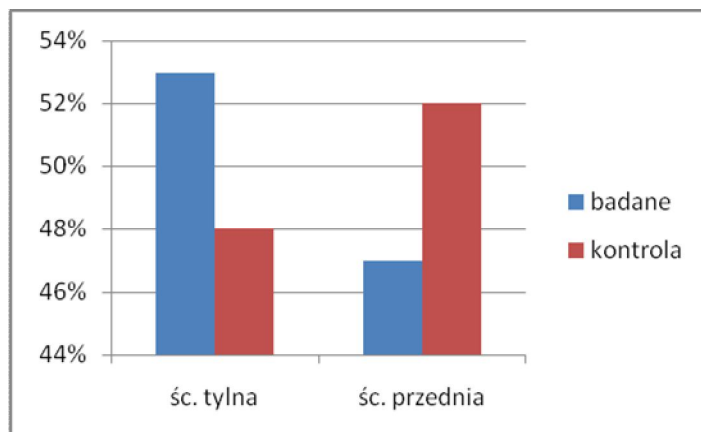
W grupie badanej; istotnie częściej wystąpiło położenie miednicowe $p < 0,0001$.

➤ Lokalizacja łożyska.

Łożysko w obydwu grupach było zlokalizowane podobnie:

- w grupie badanej; I na ścianie tylnej (1) w 53% przypadków vs. 48 % w grupie kontrolnej; II,
- w grupie badanej w 47% przypadków na ścianie przedniej (2) vs. 52% grupy kontrolnej.

Ryc. VII Lokalizacja łożyska



Dodatkowo nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p = 0,343$) pomiędzy wielkością mięśniaka macicy w zależności od położenia łożyska (ściana tylna vs. ściana przednia).

Lokalizacja łożyska / wielkość mięśniaka	Suma Rang 0	Suma Rang 1	U	Z	p	Z popraw.	N waż.0	N waż.1	2*1str. dokł. p
	4560	193	95	-0,948	0,343	-0,959	94	3	0,360

*Test U Manna –Whitneya

**Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XVI Zależność wielkości mięśniaka od lokalizacji łożyska

➤ Obecność łożyska przodującego.

W 3% przypadków w grupie pacjentek z mięśniakami macicy stwierdzono obecność łożyska przodującego, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, gdzie brak było powikłania o tym typie łożyska.

Ryc. VIII Łóżysko przodująca



➤ Choroby towarzyszące ciężarnej z mięśniakami macicy.

W 41% przypadków w grupie badanej nie stwierdzono żadnych chorób towarzyszących ciąży. Najczęstszymi chorobami które pojawiły się w badanej grupie pacjentek były:

- 1- cukrzyca ciążowa
- 2-nadciśnienie w ciąży
- 3- wady wzroku
- 4- choroby płuc
- 5- niezgodność Rh D
- 6- guzy piersi
- 7- choroby tarczycy
- 8- choroby nerek
- 9- niedokrwistość
- 10-choroby neurologiczno-psychiatryczne
- 11- choroby układu kostno-szkieletowego
- 12- wady narządu rodniego
- 13- choroby serca
- 14- zakrzepica żył kończyn dolnych
- 15- żylaki pochwy
- 16- niedosłuch

17- zespół HELLP

18- zespół antyfosfolipidowy

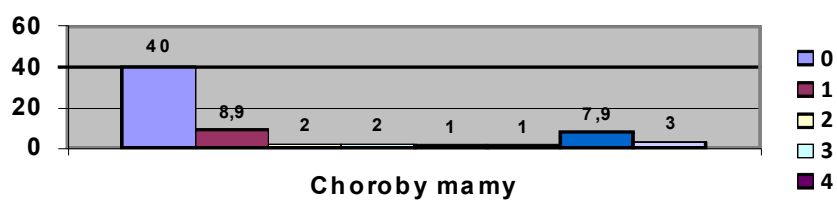
19- małopłytkowość

20- endometrioza

Choroby ciężarnej	Liczebność/%	
	Ilość	%
0	41	41
1	9	8,9
2	2	2,0
3	2	2,0
4	1	1
5	1	1
7	8	7,9
9	3	3
Suma końcowa	101	100

Tab. XVIIa Choroby ciężarnej

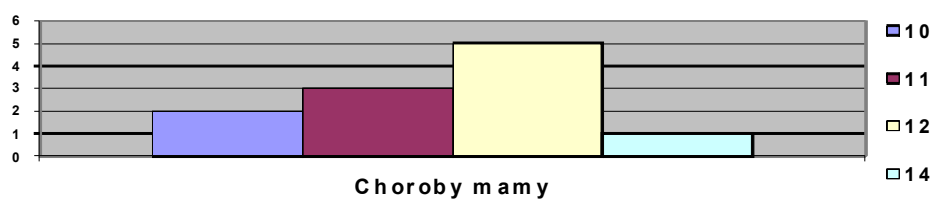
Ryc. VIIIa Choroby ciężarnej



Choroby ciężarnej	Liczebności/%	
	Ilość	%
10	2	2
11	3	3
12	5	5
14	1	1
Suma końcowa	101	100

Tab. XVIIb Choroby ciężarnej

Ryc. VIIIb Choroby ciężarnej



Na podstawie powyższej analizy stwierdzono, że najczęstszymi chorobami w badanej grupie były cukrzyca ciążowa (9%), choroby tarczycy (8%) oraz wady anatomiczne narządu rodniego (5%).

W wielu przypadkach można było zauważyć współwystępowanie więcej niż jednego schorzenia u ciężarnej.

Choroby mamy	Liczebność/%	
	Ilość	%
1,2	3	3
1,4	1	1
1,5	3	3
1,6	1	1
1,9	1	1
1,11	1	1
1,14	1	1
2,7	2	2
2,9	1	1
3,7	1	1
5,6	1	1
5,11	1	1
7,8	1	1
8,9	1	1
Suma końcowa	101	100

Tab. XVIIc Choroby ciężarnej

W niektórych przypadkach wystąpiły 3 i więcej choroby.

Choroby ciężarnej	Liczebności/%	
	Ilość	%
1,2,19	1	1
7,9,13	1	1
1,5,17,18	1	1
Suma końcowa	101	100

Tab. XVIIId Choroby ciężarnej

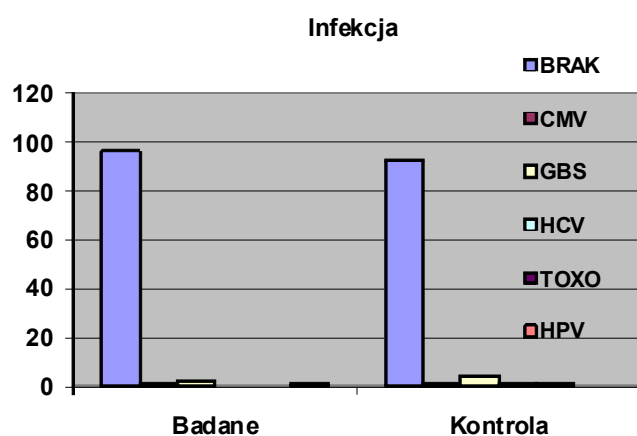
➤ Infekcje ciężarnej.

Poddano analizie częstość występowania najczęstszych chorób infekcyjnych u ciężarnych w obydwu grupach.

Czynniki infekcyjne w badanych grupach pacjentek:

- 1- CMV
- 2- GBS
- 3- HCV
- 4- TOXO
- 5- HPV

Ryc. VIX Infekcja ciężarnej



W większości przypadków badanych pacjentek nie stwierdzono infekcji wirusowych oraz bakteryjnych (96% vs. 92%). Nieznacznie częściej w grupie kontrolnej występowała infekcja CMV (1,12% vs. 0,99%), GBS (4,49% vs. 1,98%) ponadto pojawiła się infekcja HCV oraz Toksoplazmoza czego nie stwierdzono w grupie pacjentek z mięśniakami macicy. W tej grupie z kolei pojawiała się infekcja HPV (1% przypadków).

➤ Choroby płodu.

W wykonanych badaniach ultrasonograficznych przeprowadzonych podczas hospitalizacji pacjentek stwierdzono następujące choroby płodu:

1- wodonercze

2 - przepuklina przeponowa

3 - hipotrofia

4 - infekcja wewnątrzmaciczna (infekcja płodu)

5 - wada CSN

6 - wady układu kostno-szkieletowego

7 - nerka torbielowata

8 – makrosomia

Choroby płodu	Mięśniak 0- występuje 0	Mięśniak 1- nie występuje 1	Wiersz razem
0	91	83	174
1	1	0	1
4	2	0	2
3	4	2	6
2	1	0	1
5	1	0	1
7	0	1	1
8	0	2	2
6	0	1	1
Ogół	100	89	189

Tab. XIIIa Choroby płodu

Choroba płodu	Mięśniak występuje %	Mięśniak nie występuje %
tak	9	7
nie	91,0	93,3

Tab. XIIIb Choroby płodu

W grupie I procent kobiet rodzących zdrowe dziecko wyniósł 91% a grupie II zdrowego noworodka urodziło 93% matek. Częściej w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej wystąpiły wodonercze, przepuklina przeponowa, hipotrofia, infekcja wewnątrzmaciczna oraz wady CSN.

4.4 Ocena mięśniaków macicy.

- Ocena liczby mięśniaków macicy
 - w 20,5% przypadków stwierdzono (za pomocą badania USG oraz przy okazji cięcia cesarskiego) więcej niż 1 mięśniak macicy. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p=0,5$) pomiędzy ilością utraty krwi podczas porodu / cięcia cesarskiego a obecnością jednego lub więcej mięśniaków macicy.

- Ocena wielkości mięśniaków macicy:

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Wielkość mięśniaka macicy (cm)	97	5,1	4	1	12	2,72

Tab. XIXa Wielkość mięśniaka

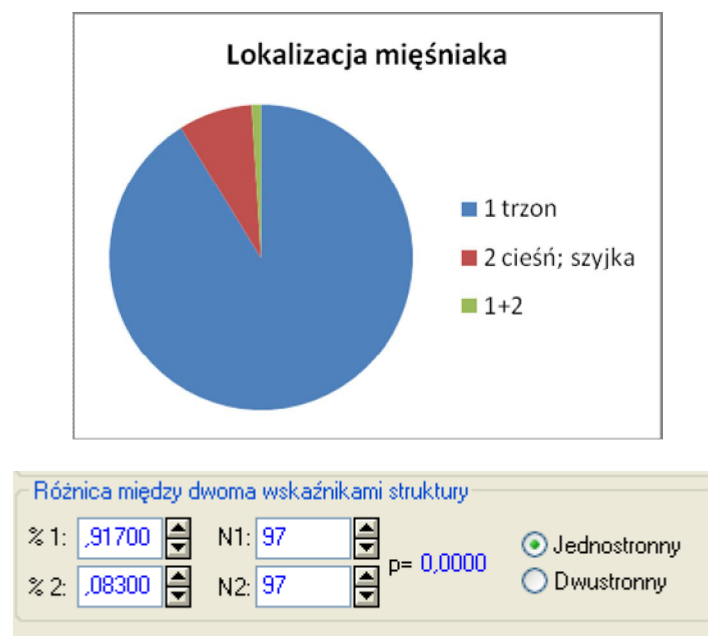
Średnia wielkość mięśniaka macicy wynosiła 5,1 cm, minimalną wielkością, która można było ocenić przy pomocy aparatu USG (Logic 7) był 1 cm. Natomiast największym stwierdzonym mięśniakiem był mięśniak o średnicy 12 cm. Pacjentka była hospitalizowana około 3 tygodnie z powodu problemów urologicznych - ogromny mięśniak uciskał na moczowody i konieczne było założenie cewnika do pęcherza moczowego i utrzymanie go do moment rozwiązania. Ciążę zakończyła się pomyślnie, urodzony przez cięcie cesarskie noworodek ważył około 3300g, oceniony na 10 punktów w skali Apgar.

- Ocena lokalizacji mięśniaka w macicy:
 - trzon,

- cieśń; lokalizacja około szyjkowa.

W znacznej części przypadków mięśniaki zlokalizowane były w trzonie macicy (93 przypadki; 91%). Lokalizacja cieśniowa wystąpiła w 8 przypadkach (7,8%). Z kolei w 1 przypadku stwierdzono mięśniaki macicy występujące zarówno w trzonie jak i w cieśni macicy.

Ryc. X Lokalizacja mięśniaka



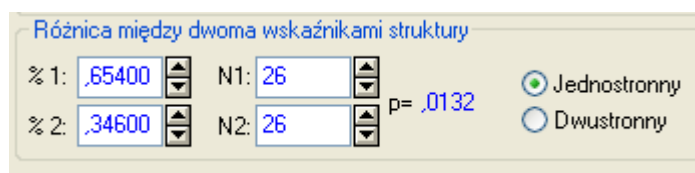
Tab. XIXb Lokalizacja mięśniaka w macicy

W I grupie pacjentek statystycznie częściej ($p < 0,0001$) znajdowano mięśniaka macicy w trzonie a lokalizacja cieśniowa była dużo rzadsza.

- Ocena lokalizacji mięśniaków macicy w stosunku do mięśniówki macicy:
 - podsurowiczy,
 - podśluzówkowy,
 - śródścienny.
 -

Zgodnie ze zdaniem wielu badaczy stwierdzenie mięśniaka podśluzówkowego w zaawansowanej ciąży jest kazuistyką ze względu na ciągły wzrost panującego wewnątrzmacicznie ciśnienia, które powoduje „wypychanie” mięśniaka na zewnątrz jamy macicy. Stąd najczęściej stwierdzane w okresie okołoporodowym są mięśniaki podsurowicze, kolejno śródściennie a bardzo rzadko podśluzówkowe.

Ryc. XI Lokalizacja mięśniaka w ścianie macicy



Tab. XIXc Lokalizacja mięśniaka a ściana macicy

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p=0,0132$) pomiędzy lokalizacją podsurowiczkową a śródsścienną. Oznacza to, że mięśniaki macicy podsurowicze znajdujące się w badanej grupie pacjentek statystycznie częściej niż mięśniaki śródsściennne.

4.5 Przebieg porodu.

➤ Powikłania przedporodowe.

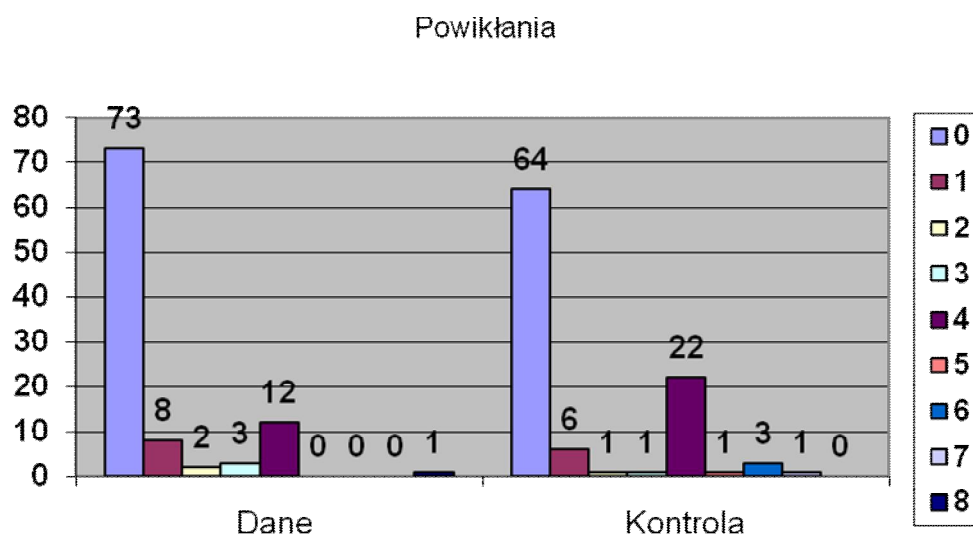
Analizą objęto różne typy powikłań, które wystąpiły przed porodem m. in:

- 1 - zagrażająca zamartwica płodu oraz odwrócenie wskaźnika CPR (Cerebro-Placental Ratio)
- 2 - przedwczesne odklejenie łożyska
- 3 - zagrażająca rzucawka
- 4 - przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego
- 5 - dystocja szyjkowa
- 6 - konflikt pępowinowy
- 7 - wielowodzie
- 8 - krwawienie z dróg rodnych

Powikłania	Liczebności	
	Dane	Kontrola
0	74	57
1	8	5
2	2	1
3	3	1
4	12	20
5	0	1
6	0	3
7	0	1
8	1	0
Suma końcowa	101	89

Powikłania	%	
	Dane	Kontrola
0	73	64
1	8	6
2	2	1
3	3	1
4	12	22
5	0	1
6	0	3
7	0	1
8	1	0
Suma końcowa	100	100

Tab. XXa Powikłania przedporodowe
Ryc. XII Powikłania przedporodowe



W I grupie pacjentek częściej stwierdzono powikłania okołoporodowe takie jak zagrażająca zmartwica płodu, przedwczesne odklejenie łożyska, zagrażająca rzucawka oraz krwawienie z dróg rodnych. Z kolei w grupie kontrolnej statystycznie częściej wystąpiło przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego ($p=0,05$) co zostało potwierdzone testem Chi-kwadrat ($p=0,053$).

Powikłania	Mięśniak macicy obecny (0)	Mięśniak macicy nieobecny (1)	Wiersz razem
0	69,1	61,9	131
4	16,9	15,1	32
Ogół	86	77	163

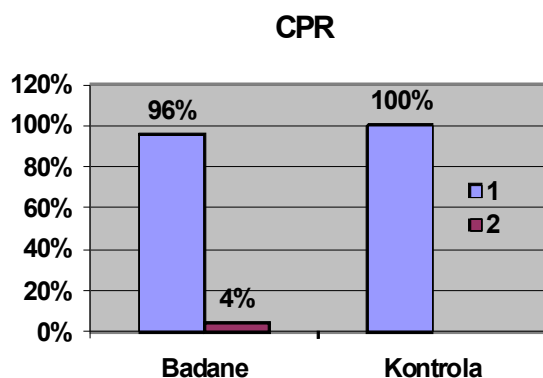
* Chi²Pearsona : 3,72 df=1 p=0,05

Tab. XXb Powikłania przedporodowe

➤ Ocena wskaźnika mózgowo- pępowinowego CPR (Cerebro-Placental Ratio).

W opracowanym materiale stwierdzono tylko 2 przypadki (4%) odwróconego przepływu mózgowo-pępowinowego CPR<1. Nieprawidłowy przepływ krwi u płodów w tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy pępowinowej wystąpił u kobiet z macicą mięśniakowatą.

Ryc. XIII Cerebro-Placental Ratio



➤ Sposób ukończenia ciąży.

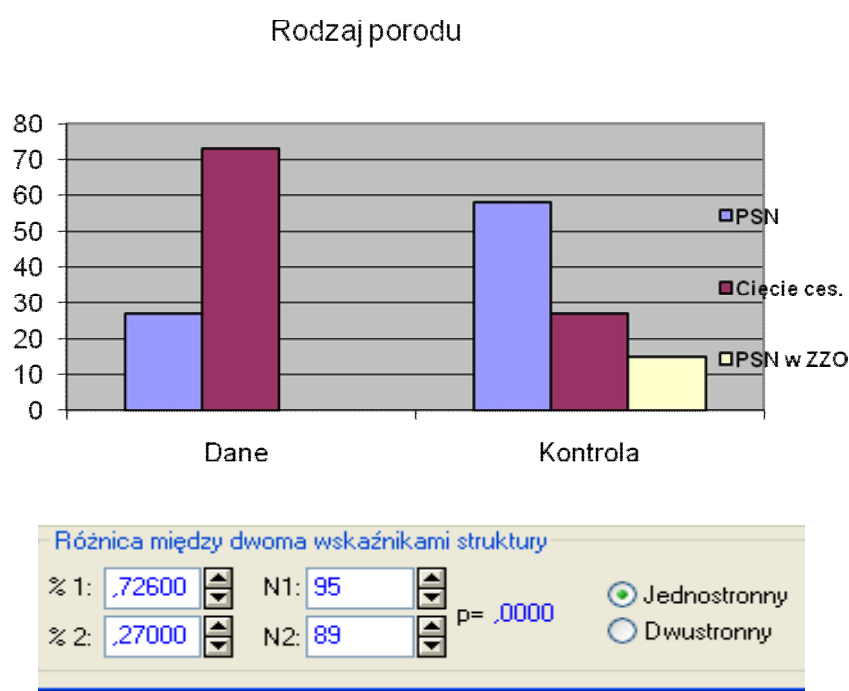
W grupie badanej znacznie częściej poród kończony był poprzez cięcie cesarskie (73% vs. 27%) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto w grupie kontrolnej część pacjentek miała założone znieczulenie zewnątrzoponowe do porodu czego było brak w analizowanej grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

Rodzaj porodu	Liczebności	
	Dane	Kontrola
1	26	52
2	69	24
3	0	13
Suma końcowa	95	89

Rodzaj porodu	%	
	Dane	Kontrola
1	27	58
2	73	27
3	0	15
Suma końcowa	100	100

Tab. XXIIa Rodzaj porodu

Ryc. XIV Rodzaj porodu



Tab. XXIIb Rodzaj porodu

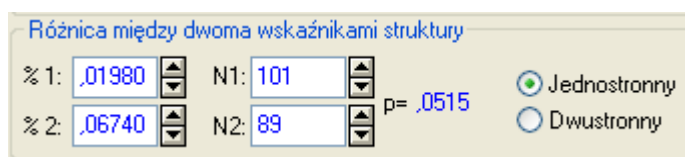
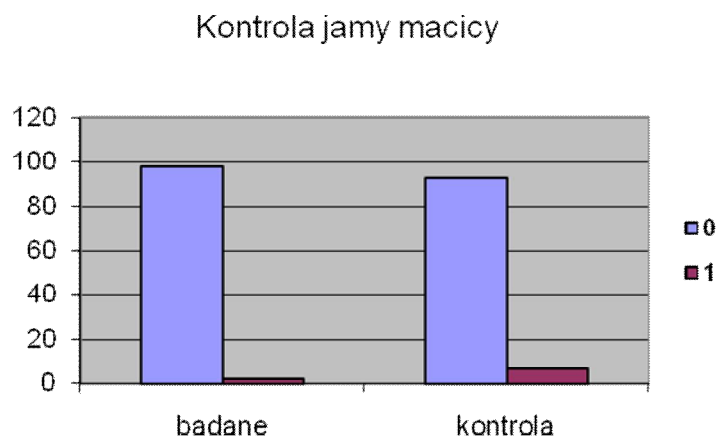
Analiza statystyczna pomiędzy sposobem ukończenia ciąży (1 PSN/2 cięcie cesarskie) wykazała statystycznie częściej wykonywane cięcia cesarskie w grupie I; w grupie pacjentek z mięśniakami macicy ($p < 0,0001$).

- Analiza porównawcza zabiegów wykonanych podczas porodu drogami natury.

- IKJM (instrumentalna kontrola jamy macicy)

Kontrola jamy macicy	Liczebności		Kontrola jamy macicy	%	
	Dane	Kontrola		Dane	Kontrola
0 brak	99	83	0 brak	98	93
1 IKJM	2	6	1 IKJM	2	7
Suma końcowa	101	89	Suma końcowa	100	100

Tab. XXIIa Instrumentalna kontrola jamy macicy



Tab. XXIIb Instrumentalna kontrola jamy macicy

Przeprowadzono analizę porównawczą częstości wykonania instrumentalnej kontroli jamy macicy pomiędzy obiema grupami ciężarnych. Zaobserwowano istotnie statystycznie ($p=0,05$) częstsze wykonywanie instrumentalnej kontroli jamy macicy w II grupie pacjentek.

➤ Okresy porodu.

Analiza czasu trwania poszczególnych okresów w przypadku porodu drogami i siłami natury:

- I okres porodu
- II okres porodu,
- III okres porodu

W przypadku I okresu porodu ($p = 0,088$), II okresu porodu ($p = 0,117$) oraz III okresu porodu ($p = 0,40$) nie wystąpiła statystycznie istotna różnica pomiędzy badanymi grupami (podczas analizy statystycznej uwzględniono liczbę poprzednich porodów: pierwiastka/wieloródka-analiza str. 34).

Gr. badana/gr. kontr.	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariacje	P Wariacje
I okres porodu (godz.)	4,7	5,4	-1,73	82	0,088	23	61	1,89	1,41	1,80	0,075
II okres porodu (min.)	12,2	16,5	-1,58	82	0,117	23	61	6,18	12,43	4,04	0,001
III okres porodu (min.)	10,7	9,7	0,83	78	0,407	23	57	5,7	4,38	1,69	0,116

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXIII Okresy porodu

Analizując szczegółowo poszczególne okresy porodu stwierdzono:

-dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania I, II okresu porodu a ilością utraconej krwi podczas porodu ($p_1=0,4$; $p_2=0,5$),

-dodatnią korelację pomiędzy I i II okresem porodu ($p=0,57$),

-korelację silnie ujemną pomiędzy skalą Apgar a czasem trwania III okresem porodu ($p= -0,8$),

-korelację ujemną ($p= -0,64$) pomiędzy III okresem porodu a czasem trwania ciąży,

-korelację ujemną pomiędzy III okresem porodu a masą ciała ($p= -0,54$) i długością ($p= -0,59$) noworodków,

-korelację silnie dodatnią ($p=0,74$) pomiędzy czasem trwania III okresu porodu a długością hospitalizacji po porodzie,

-korelację dodatnią ($p=0,662$) pomiędzy czasem trwania II okresu porodu a poziomem leukocytów we wczesnym połogu.

➤ Utrata krwi podczas porodu.

Ocenę utraty krwi podczas porodu drogami natury obliczono na podstawie metody wizualnej, z kolei podczas cięcia cesarskiego za pomocą obłożenia w postaci serwety do cięcia cesarskiego z torbą na płyny (odejmując przybliżoną ilość płynu owodniowego, obliczoną podczas badania USG wykonanego przed porodem).

Średnia utrata krwi w grupie badanej mierzona u 92 pacjentek wyniosła 220 ml a w grupie kontrolnej u 89 pacjentek 190 ml, czyli na poziomie istotności $p = 0,036$ średnia utrata krwi w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej. Porównując średnią utratę krwi w grupie badanej i kontrolnej za pomocą pakietu statystycznego „statistica” przy wykorzystaniu testu t Studenta z tego pakietu można stwierdzić statystycznie istotną różnicę.

Ilość utraty krwi (ml)	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	P	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
	220	190	2,11	179	0,03	92	89	90,9	98	1,16	0,47

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXIV Ilości utraty krwi podczas porodu w obydwu badanych grupach

➤ Wielkość mięśniaka a ilość utraty krwi.

Utrata krwi/liczba mięśniaków	Suma Rang Grupa1	Suma Rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	N waż. Grupa 1	N waż. Grupa 2	2*1str. dokł. p
	439	690	225	0,664	0,507	0,857	17	30	0,503

*Test U Manna –Whitneya

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXV Ilość utraty krwi w zależności od wielkości mięśniaka macicy

➤ Ilość utraty krwi w zależności od lokalizacji mięśniaka macicy.

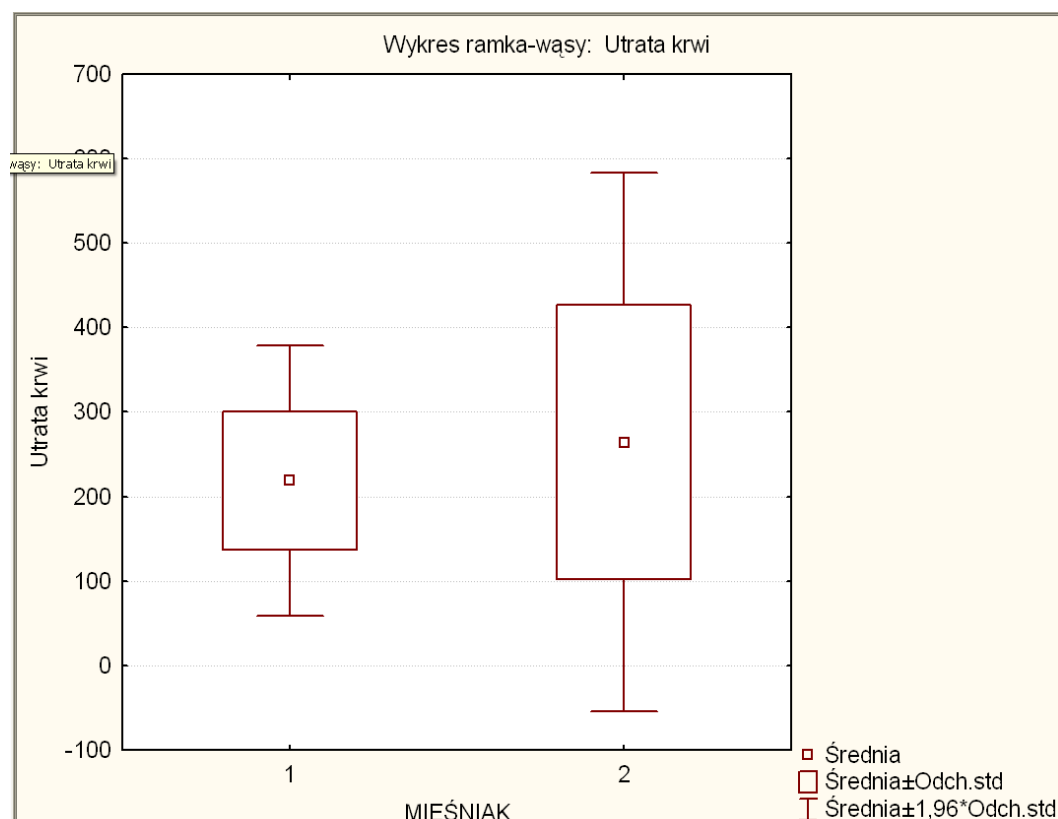
Ilość utraty krwi (ml)/lokalizacja mięśniaka	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
trzon/ cieśń	219	264	- 1,29	88	0,202	83	7	82	163	3,98	0,003

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXVI Ilość utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka (trzon macicy vs. cieśń).

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p=0,2$) pomiędzy ilością utraty krwi (ml) podczas porodu a lokalizacją mięśniaka macicy (trzon/cieśń).

Ryc. XV Ilość utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka



1 - mięśniak macicy zlokalizowany w trzonie macicy

2 - mięśniak macicy zlokalizowany w cieśni lub okołoszyjkowo

Ponadto nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ilością utraty krwi a lokalizacją (podsuwowicza; śródścienna) mięśniaka macicy w stosunku do ściany macicy ($p=0,63$).

Ilość utraty krwi (ml)/lokalizacja mięśniaka	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
Utrata krwi	253	233	0,47	23	0,63	16	9	111,7	70,7	2,49	0,19

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXVII Ilości utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka macicy (podsuwowiczy; śródścienny).

➤ Utrata krwi (ml) a rodzaj porodu w grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

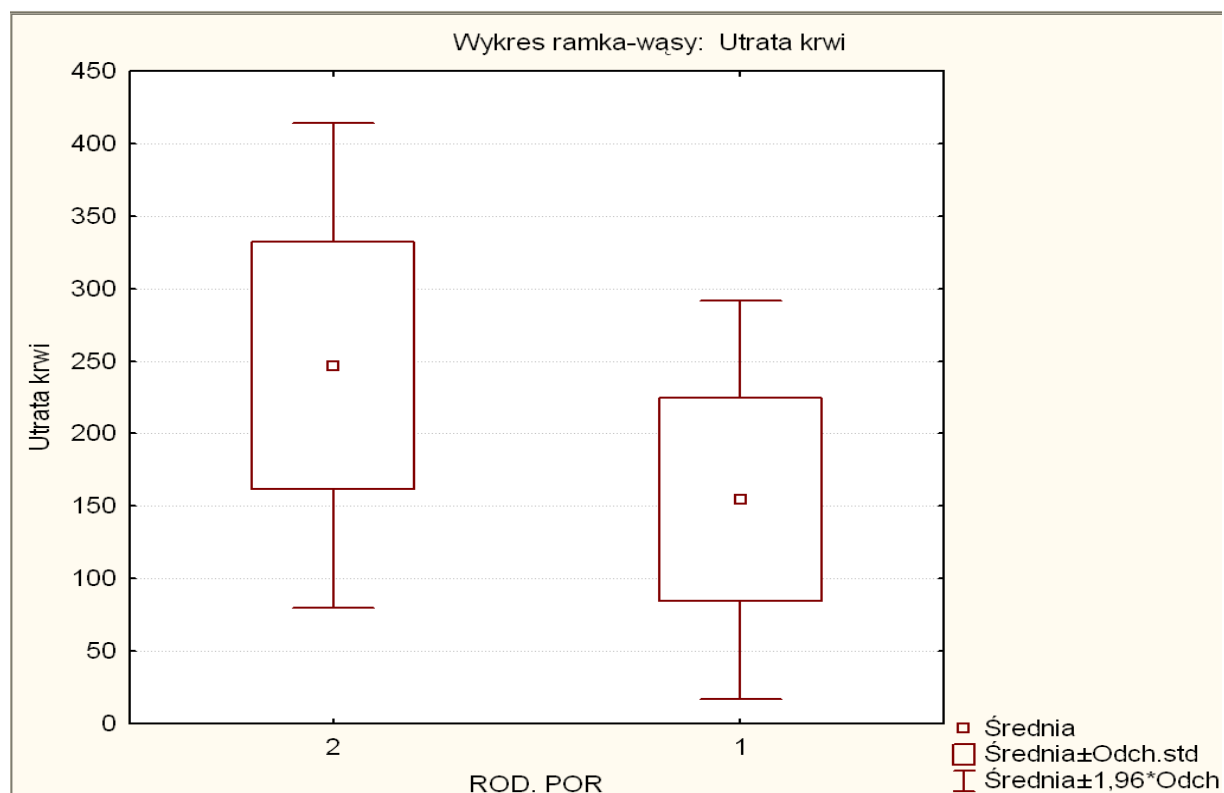
Podczas analizy statystycznej dotyczącej utraty krwi w zależności od typu porodu (PSN vs. CC.) stwierdzono znacznie większą średnią ilość (247ml) utraty krwi podczas porodu poprzez cięcie cesarskie w porównaniu do porodu drogami natury (154 ml) $p=0,000006$.

Ilość utraty krwi (ml)/rodzaj porodu	Średnia Gr. 2	Średnia Gr. 1	t	df	p	N waż. Gr. 2	N waż. Gr. 1	Odch. std Gr. 2	Odch. std Gr.1	Iloraz F Wariacje	P Wariacje
Utrata krwi	247	154	4,83	88	0,000006	65	25	85,18	70,0	1,48	0,286

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXIII Ilość utraty krwi a rodzaj porodu

Ryc. XVI Ilość utraty krwi a rodzaj porodu



1 – poród siłami natury
2 – cięcie cesarskie

➤ Utrata krwi (ml) a miomektomia w grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

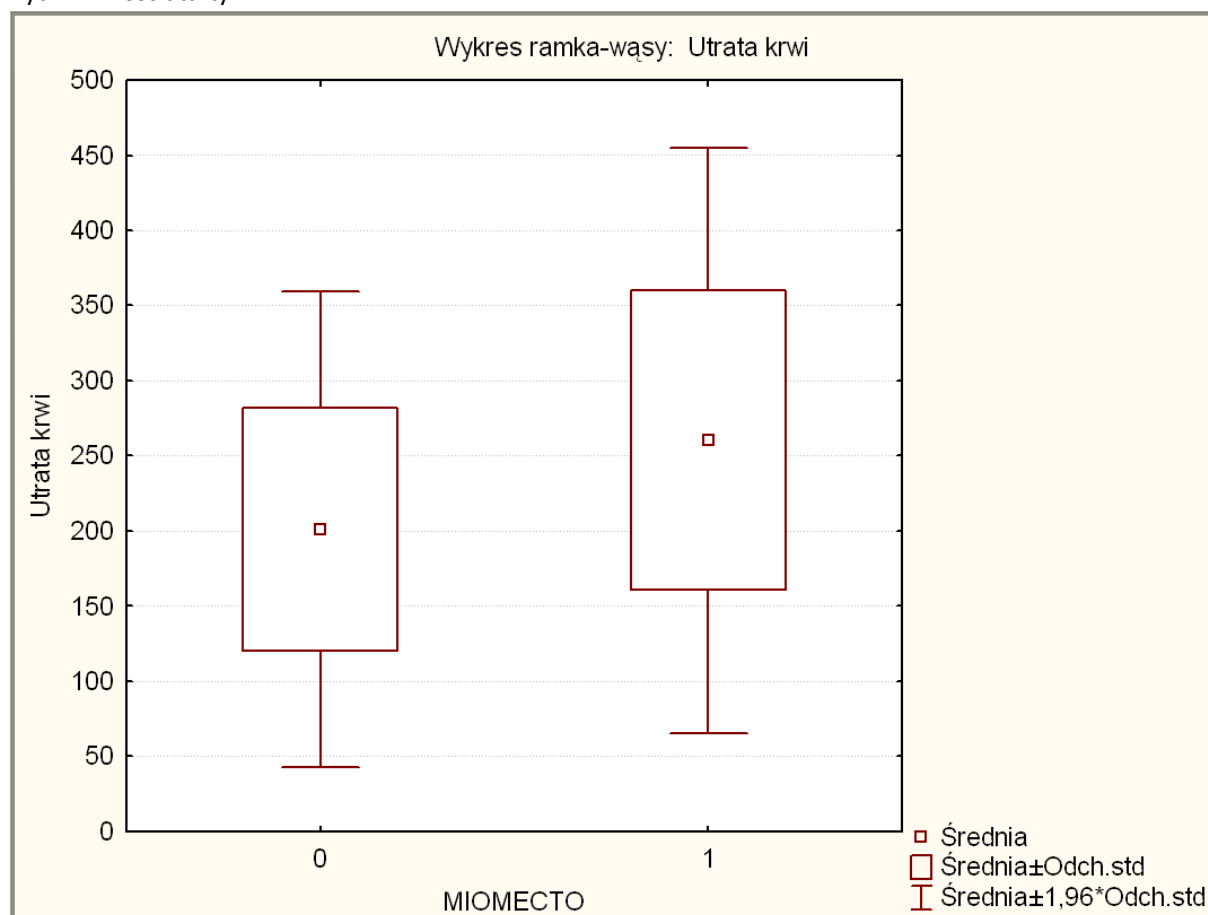
Kolejną istotną statystycznie ($p=0,03$) zależnością jest ilość utraty krwi od wykonanego zachowawczego wyłuszczenia mięśniaków podczas cięcia cesarskiego. Pacjentki u których wykonano zachowawcze wyłuszczenie mięśniaków straciły większą ilość krwi (260ml) w stosunku do pacjentek z mięśniakami macicy u których tego zabiegu nie wykonano (201ml).

Ilość utraty krwi (ml)/ miomektomia	Średnia 0	Średnia 1	t	df	p	N waż. 0	N waż. 1	Odch. std 0	Odch. std 1	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
Utrata krwi	201	260	- 3,04	90	0,0031	63	29	80,8	99,4	1,52	0,18

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXIX Ilość utraty krwi

Ryc. XVII Ilość utraty krwi



4.6 Stan ogólny noworodków urodzonych przez matki z macicą mięśniakowatą.

➤ stan ogólny noworodka oceniany w skali Apgar

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Apgar gr. badana	91	9,4	10	2	10	1,58

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Apgar gr. kontrolna	89	9,9	10	6	10	0,49

Zmienna	Testy t; Zmienna grupująca obecność guza Guz występuje 0 Guz nie występuje 1									
	Jest guz 0	Guza nie ma 1	t	df	p	Jest guz 0	Guza nie ma 1	Odch.std 0	Odch.std 1	iloraz F Wariancje
	34 APGAR	9,374	9,910	-3,06	178	0,0026	91	89	1,582	0,492

Tab. XXX Skala Apgar

Weryfikacja testem T-Studenta dla zmiennych nie powiązanych wykazuje statystycznie istotną różnicę w grupie I i II grupie $p = 0,0026$. Ocena noworodków w skali Apgar była statystycznie niższa w I grupie pacjentek.

➤ pomiar masy urodzeniowej oraz długości noworodka.

Masa ciała noworodka	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
	2993	3315	-2,91	181	0,004	94	89	833	640	1,69	0,013

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próby niezależne.

Tab. XXXI Masa ciała noworodka

Porównując masę ciała noworodków na poziomie istotności $p = 0,004$ (kolumna p w tabeli) oznacza, że pomyliliśmy się tylko w czterech przypadkach na tysiąc, czyli na poziomie

istotności $p = 0,004$ średnia masa ciała noworodków w grupie badanej (2993 g) byłaby niższa niż w grupie kontrolnej (3315 g) .

Ponadto stwierdzono korelację ujemną pomiędzy masą ciała noworodków (g) a wielkością mięśniaka (cm) ($p = -0,655$) oraz utratą krwi podczas porodu (ml) ($p = -0,566$), z kolei silnie dodatnią korelację ($p = 0,801$) między masą ciała noworodków a czasem trwania ciąży.

Długość ciała noworodka	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
	53,2	53,7	-0,86	176	0,392	89	89	4,64	3,7	1,57	0,035

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXXII Długość ciała noworodka

Porównując długość ciała noworodków urodzonych przez kobiety ciężarne z mięśniakami macicy z długością ciała noworodków urodzonych przez kobiety z grupy kontrolnej nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy badanymi grupami ($p = 0,39$). Jednak średnia długość noworodków z grupy I jest mniejsza od noworodków z grupy II. Dodatkowo stwierdzono korelację ujemną pomiędzy długością ciała noworodków a ilością utraty krwi podczas porodu ($p = -0,679$).

4.7 Analiza wczesnego okresu połogu.

- ocena parametrów morfotycznych krwi: poziomu erytrocytów, leukocytów, hemoglobiny, hematokrytu oraz płytek krwi.

Poziom Erytrocytów mln	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1
	3,87	4,07	-3,18	175	0,002	89	88	0,455	0,373

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXXIII Średni poziom erytrocytów

Analizując morfologię krwi - średni poziom erytrocytów (mln/ml)- we wczesnym połogu, stwierdzono istotnie statystycznie ($p = 0,002$) niższą liczbę krwinek czerwonych w grupie pacjentek z mięśniakami macicy.

Hematokryt mg/dl	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1
	34,78	35,88	-1,19	175	0,23	89	88	8,02	3,27

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne

Tab. XXXIV Średni poziom hematokrytu

Hemoglobina g/dl	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1
	11,81	12,93	-0,76	129	0,446	43	88	1,4	9,58

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXXV Średni poziom hemoglobiny

Płytki krwi tyś./ ml	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1
	198	211	-1,57	175	0,119	89	88	51,24	62,16

*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

Tab. XXXVI Średni poziom płytek krwi

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w poziomie hematokrytu ($p=0,23$), hemoglobiny ($p=0,446$) oraz płytek krwi ($p=0,119$). Jednak średni poziom hemoglobiny (11,81 vs. 12,93 g/dl), hematokrytu (34,78 vs. 35,88 mg/dl) oraz płytek krwi (198 vs. 211) w grupie I był niższy od grupy II.

leukocyty tyś./ ml	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr. 1
	13,4	12	-1,26	175	0,211	88	89	9,95	3,23

Tab. XXXVII Średni poziom leukocytów

Mimo, iż średni poziom leukocytów był wyższy w grupie I (13,4 vs. 12 tyś/ml) w porównaniu do grupy II, to nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy dwoma grupami ($p=0,211$).

Stwierdzono silnie dodatnia korelację ($p=0,908$) pomiędzy poziomem hemoglobiny i erytrocytów we wczesnym okresie połogu. Ujemną korelację ($p= -0,617$) stwierdzono pomiędzy ilością utraty krwi podczas porodu a poziomem hemoglobiny we wczesnym połogu.

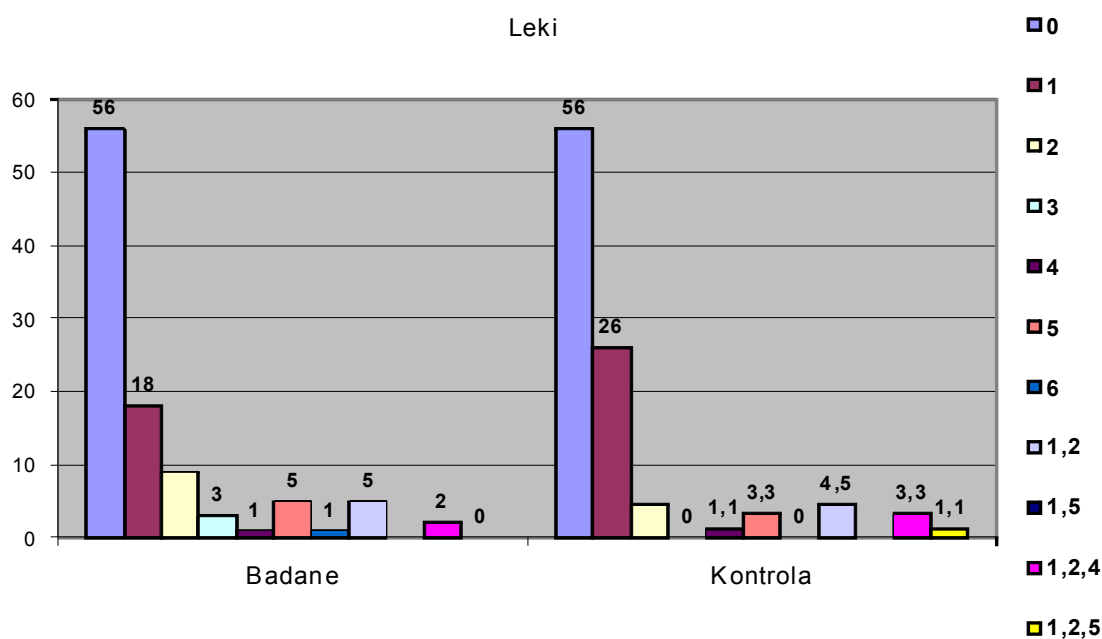
Ponadto pacjentki, które przed ciążą miały dłuższe krwawienia miesięczkowe w okresie połogu miały wyższy poziom hemoglobiny ($p=0,605$). Stwierdzono silnie dodatnia korelację ($p=0,835$) pomiędzy poziomem płytek krwi we wczesnym połogu a długością krwawienia miesięczkowego przed ciążą.

- Zastosowane leczenie - analiza wdrożonego leczenia z powodu powikłań porodu – leczenie krwiotwórcze, antybiotykoterapia, leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie infekcji dróg moczowych.

Zastosowane leczenie:

- 0- brak konieczności leczenia
- 1- antybiotykoterapia (cefalosporyna II generacji)
- 2- przeciwzakrzepowe (heparyna drobnocząsteczkowa)
- 3- insulinoterapia
- 4- hipotensyjne (Metyldopa)
- 5- krwiotwórcze (preparaty żelaza)
- 6- preparaty ziołowe – infekcja dróg moczowych

Ryc. XVIII Leki



W badaniu stwierdzono częstsze stosowanie leków krwiotwórczych (5% vs. 3,3%) oraz przeciwzakrzepowych (9% vs. 4,5%) w grupie z mięśniakami macicy w stosunku do grupy kontrolnej. Z kolei pojawiło się mniej incydentów stanów zapalnych w okresie połogu w grupie pacjentek z mięśniakami macicy co wiązało się z rzadszym zastosowaniem antybiotyków o typie Cefalosporyn (18% vs. 26%).

Leki	Liczebności		Leki	%	
	Dane	Kontrola		Dane	Kontrola
0	56	50	0	56	56
1	18	23	1	18	26
2	9	4	2	9	4,5
3	3	0	3	3	0
4	1	1	4	1	1,1
5	5	3	5	5	3,3
6	1	0	6	1	0
1,2	5	4	1,2	5	4,5
1,5	0	0	1,5	0	0
1,2,4	2	3	1,2,4	2	3,3
1,2,5	0	1	1,2,5	0	1,1
Suma końcowa	100	89	Suma końcowa	100	100

Tab. XXXVIII Leki

➤ Ocena czasu trwania hospitalizacji przed oraz po porodzie.

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Hospitalizacja przed porodem (dni) gr. badana	62	2,4	0	0	21	4,06

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Hospitalizacja przed porodem (dni) gr. kontrolna	88	1	0	0	16	2,51

Tab. XXXIX Hospitalizacja przed porodem

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Hospitalizacja po porodzie (dni) gr. badana	62	4	3	2	11	1,87

	N waż.	Średnia	Mediana	Min	Maks	Odch std.
Hospitalizacja po porodzie (dni) gr. kontrolna	88	3,1	3	1	13	1,59

Tab. XLa Hospitalizacja po porodzie

Podczas analizy czasu trwania (dni) hospitalizacji pacjentek po porodzie stwierdzono istotną statystycznie zależność $p = 0,00093$. Statystycznie dłużej hospitalizowane były pacjentki w grupie z mięśniakami macicy (średnia 4,05) w stosunku do grupy kontrolnej (średnia 3,09).

Hospitalizacja po porodzie (dni)	Średnia Gr. 1	Średnia Gr. 2	t	df	p	N waż. Gr. 1	N waż. Gr. 2	Odch. std Gr. 1	Odch. std Gr.2	Iloraz F Wariancje	P Wariancje
	4,05	3,09	3,38	148	0,00093	62	88	1,86	1,58	1,38	0,16

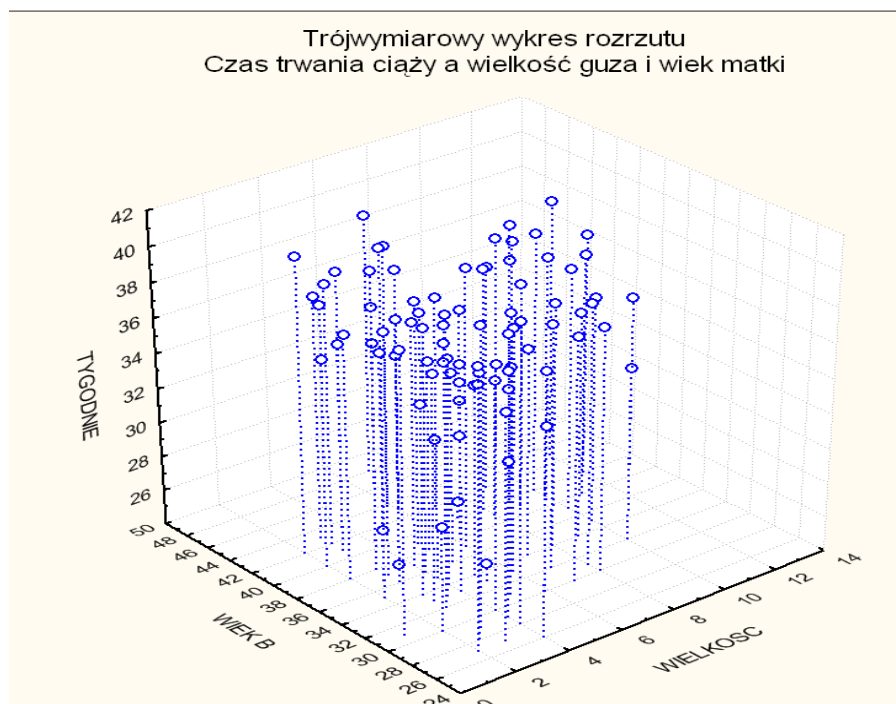
*Testy dla prób niezależnych. Zmienne traktowane są jako próbny niezależne.

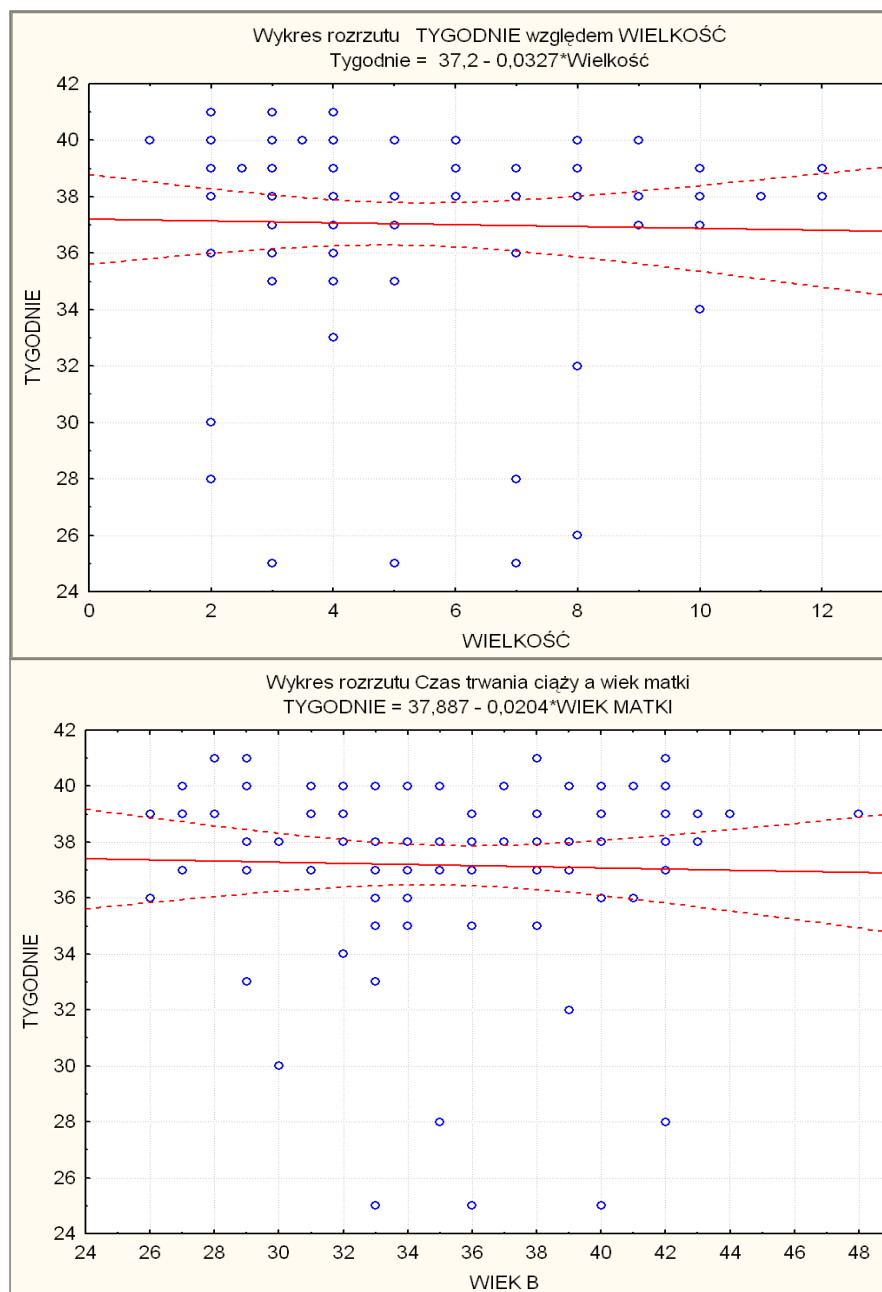
Tab. XLb Hospitalizacja po porodzie

Ponadto stwierdzono korelację silnie ujemną ($p = -0,85$) pomiędzy skalą Apgar noworodków a czasem trwania hospitalizacji pacjentek z mięśniakami macicy po porodzie.

- Wpływ wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej na czas trwania ciąży.

Ryc. XIX Wpływ wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej na czas trwania ciąży





N=92	b*	Bł. std. z b*	B	Bł. std. z b	t(89)	p
W. wolny			38,0	2,67	14,23	0,000
Wielkość mięśniaka (cm)	0,024	0,112	0,03	0,141	0,21	0,832
Wiek ciężarnej (lata)	-0,041	0,112	-0,029	0,080	-0,37	0,714

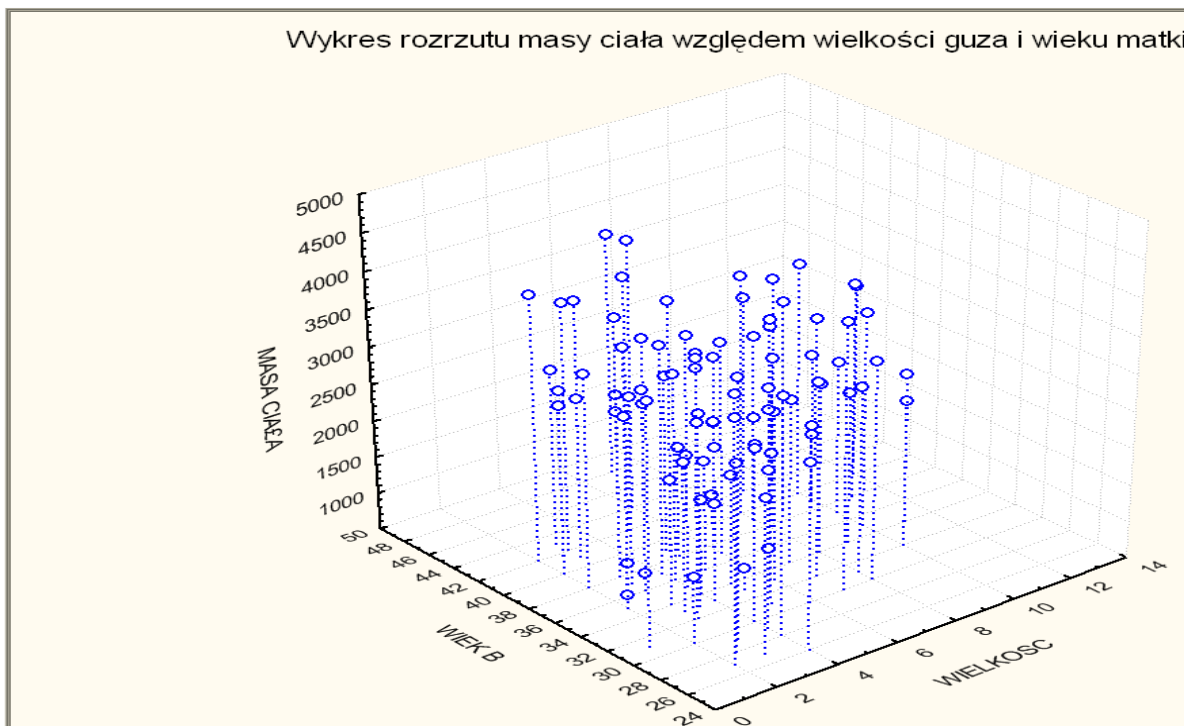
*R=0,0402 R²=0,0016 F(2,89)=0,723 p<0,930 Błąd std. estymacji: 3,50

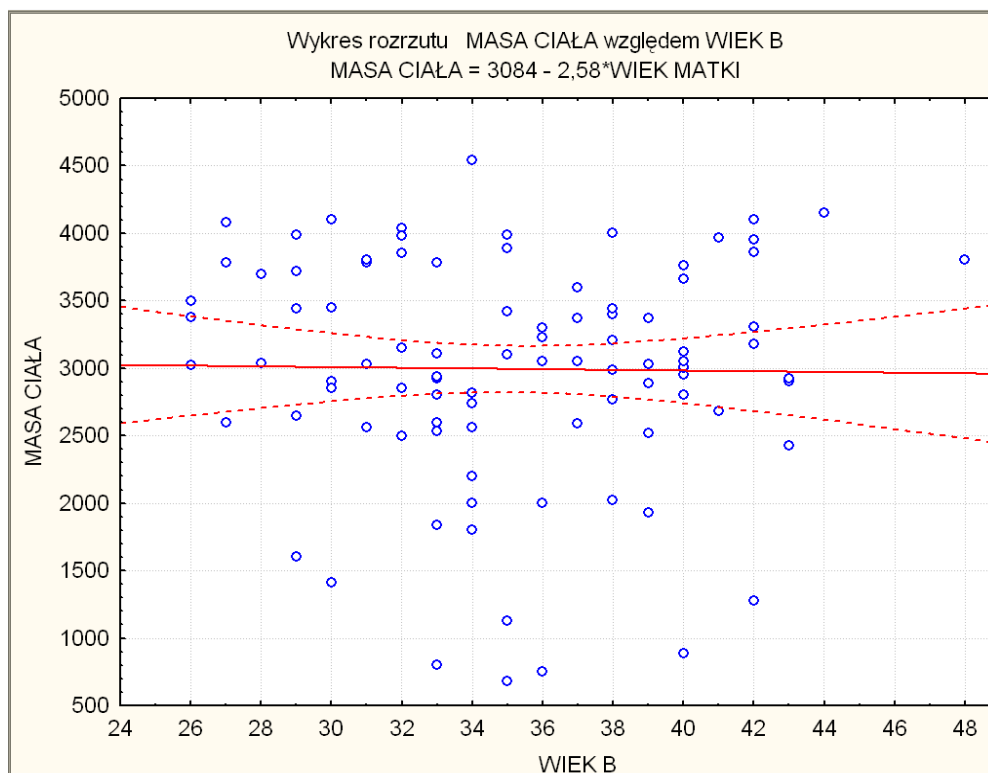
Tab. XLI Regresja zmiennej zależnej czas trwania ciąży w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka, oraz wieku ciężarnej.

Jak wynika z tabeli na czas trwania ciąży wyrażony w tygodniach nieco większy wpływ ma wiek dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,041 podczas gdy dla wielkości mięśniaka tylko 0,024, częściowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej nie różnią się istotnie od zera na co wskazują wartości p w ostatniej kolumnie tabeli $p = 0,832$ dla wielkości mięśniaka i $p = 0,714$ dla wieku matki.

- Wpływ wielkości mięśniaka i wieku matki na masę ciała noworodka.

Ryc. XX Wpływ wielkości mięśniaka i wieku matki na masę ciała noworodka.





N=92	b*	Bł. std. z b*	B	Bł. std. z b	t(89)	p
W. wolny			3072	648	4,74	0,000
Wielkość mięśniaka (cm)	-0,0521	0,112	-15,9	34,2	-0,466	0,642
Wiek ciążarnej (lata)	0,000044	0,112	0,008	19,3	0,000	1,000

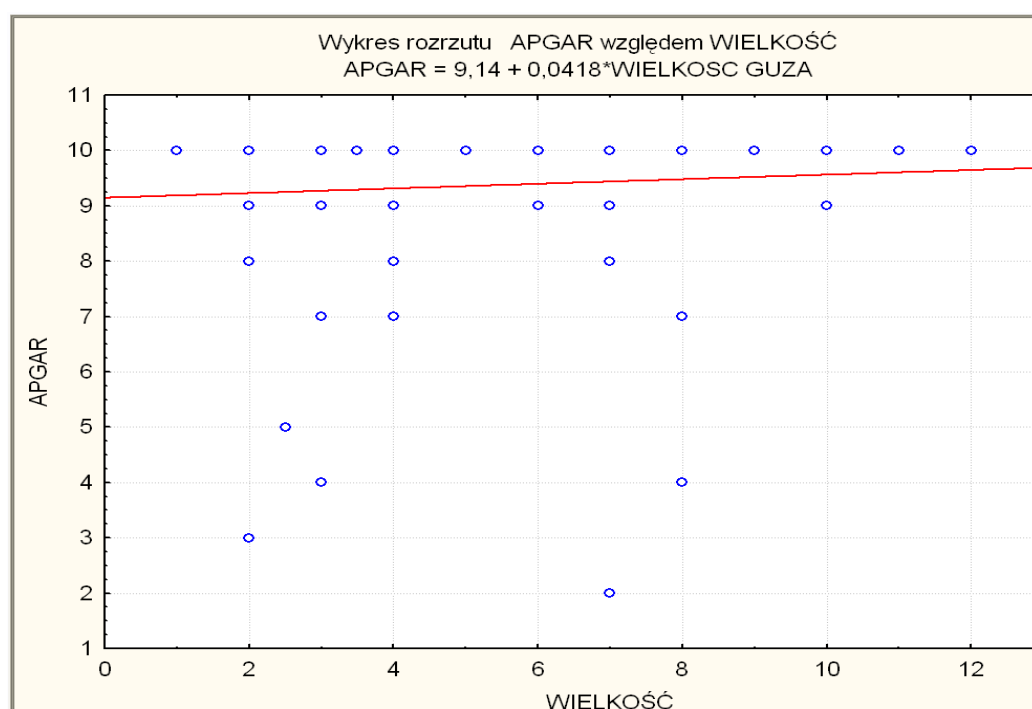
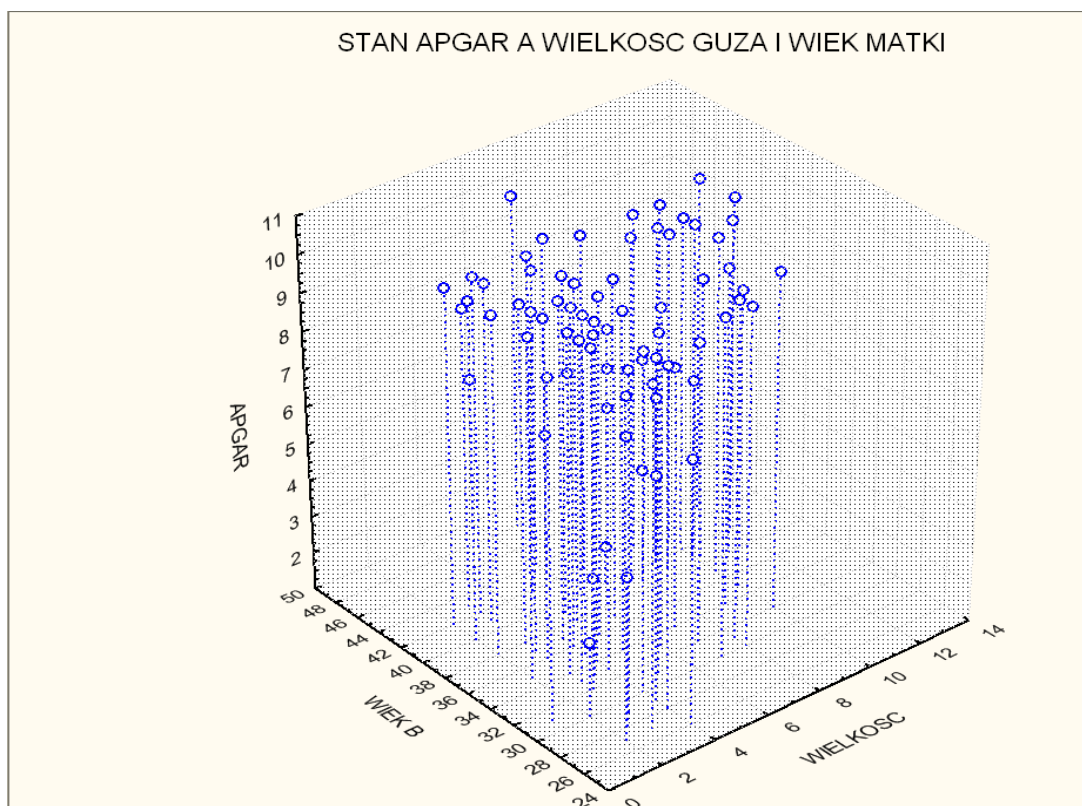
*R=0,052 R²=0,002 F(2,89)=0,121 p<0,885 Błąd std. estymacji: 850,04

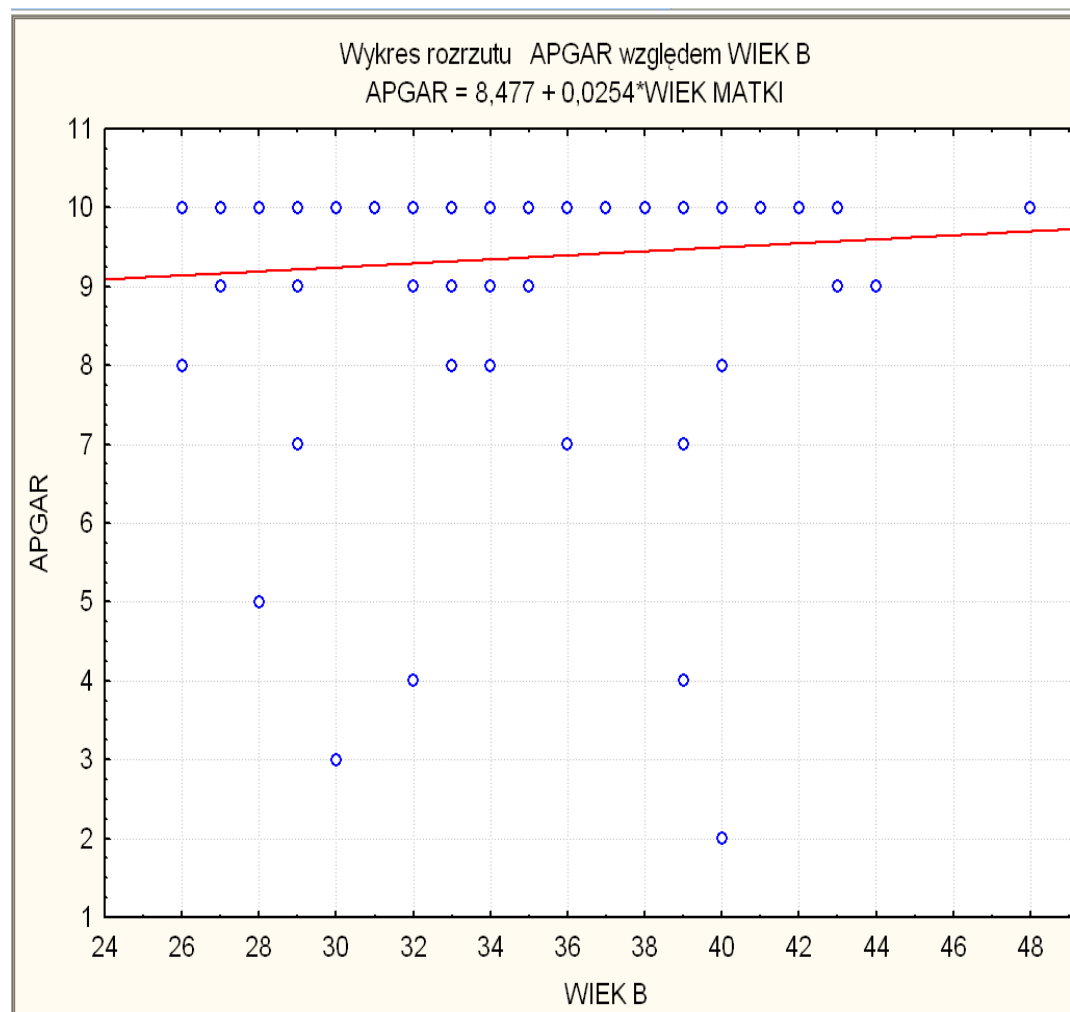
Tab. XLII Regresja zmiennej zależnej masy ciała noworodka w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka oraz wieku ciążarnej.

Jak wynika z tabeli na masę ciała noworodka (g) nieco większy wpływ ma wielkość mięśniaka (cm) dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,052 podczas gdy dla wieku ciążarnej tylko 0,000044, cząstkowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciążarnej nie różnią się istotnie od zera na co wskazują wartości p w ostatniej kolumnie tabeli p = 0,642 dla wielkości mięśniaka i p = 1 dla wieku matki.

- Wpływ wielkości mięśniaka (cm) i wieku matki (lata) na ocenę Apgar u noworodka.

Ryc. XXI Wpływ wielkości mięśniaka i wieku matki na punktację Apgar u noworodka





N=92	b*	Bł. std. z b*	B	Bł. std. z b	t(86)	p
W. wolny			8,57	1,23	6,97	0,00
Wielkość mięśniaka (cm)	0,054	0,114	0,031	0,066	0,475	0,636
Wiek ciężarnej (lata)	0,055	0,114	0,018	0,037	0,487	0,628

* $R=0,089$ $R^2=0,0079$ $F(2,89)=0,345$ $p<0,709$ Błąd std. estymacji: 1,6092

Tab. XLIII Regresja zmiennej zależnej skali Apgar w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka oraz wieku ciężarnej.

Na podstawie analizy na wynik punktacji w skali Apgar noworodka (pkt.) bardzo zbliżony wpływ ma zarówno wiek ciężarnej (lata) jak i wielkość mięśniaka (cm) dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,054 podczas gdy dla wieku ciężarnej 0,055, cząstkowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej nie różnią się istotnie od zera na co wskazują wartości p w ostatniej kolumnie tabeli $p = 0,636$ dla wielkości mięśniaka i $p = 0,628$ dla wieku matki. Zaobserwowano również, że wśród pacjentek z mięśniakami macicy wraz ze wzrostem wieku ciężarnej nieznacznie rośnie ocena Apgar noworodków.

5 OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Pomimo znaczącego postępu w rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych jaki dokonał się w ostatnich latach, mięśniaki macicy u kobiet ciężarnych wciąż stanowią bardzo poważny i powszechny problem we współczesnej perinatologii tym bardziej, że ich występowanie często powikłane jest porodem przedwczesnym. Porody przedwczesne są nadal główną przyczyną umieralności okołoporodowej płodów i noworodków i stanowią od 60 do 80% wszystkich wczesnych zgonów dzieci oraz odpowiadają za ciężkie powikłania występujące u noworodków, takie jak: zespół zaburzeń oddychania, wylewy śródczaszkowe, martwicze zapalenie jelit, uszkodzenia narządu słuchu i wzroku oraz różnego stopnia upośledzenie rozwoju intelektualnego (97-99). Obserwowana w ostatnich latach emancypacja kobiet oraz ich rosnące zaangażowanie w pracę zawodową sprawiają, iż rośnie odsetek kobiet odkładających ciążę na okres po 30. a nawet 40. roku życia. W związku z tą sytuacją zaistniałej w tym okresie ciąży towarzyszą rozmaite ogólnoustrojowe powikłania związane nie tylko z samą ciążą ale i z wiekiem pacjentki. Ocenia się, że po 30. roku życia mięśniaki macicy występują u co czwartej kobiety.

Mimo powszechności występowania mięśniaków macicy i wieloletnich wysiłków badawczych nadal nie zdefiniowano wpływu czynników demograficznych, etnicznych, biologicznych i behawioralnych na występowanie mięśniaków macicy w różnych populacjach kobiet. Tym samym nadal pozostaje niewyjaśniona zależność między mechanizmami patogenetycznymi a zjawiskami kliniczno-epidemiologicznymi. Ustalenie takich związków pozwoliłoby na zdefiniowanie czynników ryzyka wystąpienia mięśniaków macicy. Nadal w wielu pracach analizuje się czynniki ryzyka mające wpływ na ich powstanie (np. liczbę porodów, wiek,

otyłość), czynniki inicjujące i promujące ich rozwój (np. role estrogenu i progesteronu) oraz tzw. efektorowe czynniki wzrostu (np. TGF- β , EGF- R, PDGF-R, VEGF).

Kobiety ciężarne z mięśniakami macicy są często hospitalizowanymi pacjentkami w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Ponadto w ostatnich latach zaobserwowano wzrost częstości hospitalizacji ciężarnych z mięśniakami macicy.

Do badania włączono 192 kobiety ciężarne hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1. stycznia 2008 roku do 30. listopada 2010 roku. W zależności od stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym mięśniaka macicy wyodrębniono grupę 102 pacjentek. Większość z pacjentek uczęszczała na regularne wizyty (średnio co 4 tygodnie) do Poradni Patologii Ciąży przy Klinice Położnictwa i Perinatologii CM UJ, gdzie były każdorazowo konsultowane, a ponadto badane położniczo oraz ultrasonograficznie.

Grupę kontrolną stanowiło 90 pacjentek bez chorób towarzyszących, dobieranych losowo.

Grupy badawcze:

- Grupa I (n = 102) – chore: ciężarne z macicą mięśniakowatą,
- Grupa II (n = 90) – kontrola: ciężarne bez chorób towarzyszących.

Analizując podstawowe dane demograficzne stwierdzono zależność istotną statystycznie ($p=0,000$) polegającą na tym, że kobiety ciężarne z grupy pierwszej były średnio o 5 lat starsze od kobiet z grupy drugiej [tab. I]. Dodatkowo stwierdzono, że minimalny (26 vs. 19 lat) jak i maksymalny (44 vs. 48 lat) wiek pacjentek w grupie z mięśniakami macicy był wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa stwierdza się wzrost częstości występowania mięśniaków macicy z wiekiem. Po 35. roku życia występują u około 30 % kobiet rasy białej i u około 50 % Afroamerykanek, natomiast praktycznie nie spotyka się mięśniaków macicy u kobiet przed 20. rokiem życia (4,100).

Ponadto w badanej grupie stwierdzono korelację dodatnią ($p=0,554$) pomiędzy średnim wiekiem pacjentek z mięśniakami macicy a wielkością mięśniaka. Oznacza to, że im starsza była kobieta ciężarna tym wielkość mięśniaka macicy (cm) była większa. W swoich badaniach

De Vivo i wsp. nie stwierdzili istotnych korelacji pomiędzy wiekiem pacjentki a wielkością mięśniaka (77).

W przeprowadzonym badaniu zestawiono zawód wykonywany przez obydwie grupy pacjentek stwierdzając, że w obydwu grupach ilość kobiet wykonująca pracę umysłową była bardzo podobna (51% vs. 49%), dodatkowo w grupie kontrolnej 2% stanowiły studentki. W grupie pacjentek ciężarnych z mięśniakami macicy 27 % kobiet wykonywało pracę fizyczną w porównaniu do 20% pacjentek grupy kontrolnej [tab. III], jednak ta różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,25$).

Jednym z zagadnień przedstawionych w pracy była ocena porównawcza częstości występowania grup krwi oraz czynnika Rh D w grupie pacjentek ciężarnych z mięśniakami macicy oraz w grupie kontrolnej. Jak dotąd w literaturze naukowej problem ten nie był analizowany pod kątem mięśniaków macicy. W obydwu grupach przeważała grupa krwi typu A z tym, że u pacjentek z mięśniakami macicy występowała w 44% przypadków (w grupie kontrolnej 35%), z kolei najrzadziej w obydwu grupach występowała grupa krwi AB (4% vs. 10%) [tab. IV].

A Rh +	32%	A Rh -	6%
O Rh +	31%	O Rh -	6%
B Rh +	15%	B Rh -	2%
AB Rh +	7%	AB Rh -	1%

Tab. XLIV Rozkład Procentowy Grup krwi w Polsce wdl. RCKiK

Zgodnie z danymi Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Polsce najczęstszą grupą krwi jest także grupa krwi typu A , z kolei najrzadziej występuje grupa krwi AB.

Analiza częstości występowania czynnika Rh D przedstawiła występowanie czynnika Rh D w ponad 80% (83% vs. 84%) przypadków badanych pacjentek z drugiej strony brak czynnika Rh D było stwierdzone w około 16 % pacjentek w każdej z grup (17% vs. 16%) [tab. V].

Według RCK i K u 85% Polaków występuje czynnik D, który określa przynależność do grupy Rh dodatniej. U pozostałych 15% czynnik ten nie występuje i zalicza się ich do grupy Rh D ujemnej. Opracowane wyniki badań są zgodne z literaturą naukową.

Cykl miesięczkowy u kobiet z mięśniakami macicy tzn. jego długość, czas trwania krwawienia miesięczkowego oraz typ miesiączek wciąż budzą liczne kontrowersje wśród badaczy. Według jednych opracowań pacjentki z mięśniakami macicy mają miesiączki dłuższe, bardziej obfite, bolesne często zmuszające je do szukania pomocy wśród ginekologów z drugiej strony badacze twierdzą, że cykl kobiet z mięśniakami macicy niczym nie różni się od cyklu miesięczkowego kobiet z macicą fizjologiczną. W związku z tymi dysonansami badawczymi w pracy szczegółowo przeanalizowano cykl miesięczkowy (przed ciążą) zarówno u kobiet ciężarnych z mięśniakami macicy jak i w grupie kontrolnej.

Stwierdzono iż, średni wiek pierwszej miesiączki u pacjentek z mięśniakami macicy był nieznacznie wyższy (13,7 lat) w porównaniu do grupy kontrolnej. Tutaj pierwsza miesiączka występowała średnio w wieku 13,4 lat. Chociaż w obydwu badanych grupach najpóźniej dziewczynki dostawały pierwszą miesiączkę w wieku 18 lat to jednak u pacjentek u których później stwierdzono mięśniaka macicy pierwszy okres pojawiał się w starszym wieku (11 vs. 10 lat) [tab. V].

Analizując średni czas trwania krwawienia miesięczkowego (dni) stwierdzono identyczny średni czas krwawień - 5,3 dnia. Dokładne obliczenia za pomocą testów dla prób niezależnych stwierdziły brak istotnej różnicy ($p = 0,807$) w czasie trwania miesiączki w grupie badanej (średnia 5,32 dni) w stosunku do grupy kontrolnej (średnia 5,28 dni) [tab. VII].

Średni czas trwania cyklu miesięczkowego w grupie 1 i 2 nieznacznie różnił się. W grupie pacjentek z mięśniakami macicy wynosił 28,5 dni a w grupie kontrolnej 29 dni. Jednak nie stwierdzono istotnej różnicy ($p = 0,272$) w długości cyklu miesięczkowego w obydwu badanych grupach pacjentek [tab. VIII].

Poddano badaniu typ miesiączki rozróżniając dwa najczęstsze rodzaje. Do typu I zaliczono miesiączki niebolesne i mierne z kolei do typu II miesiączki obfite oraz bolesne. W analizowanym materiale stwierdzono statystycznie częstsze ($p=0,000066$) występowanie

typu I miesiączki tzn. niebolesnej i miernej odpowiednio 58,5% oraz 87%. Z drugiej strony miesiączki bolesne i obfite występowały ogólnie rzadziej, aczkolwiek statystycznie częściej ($p=0,0001$) w grupie pacjentek z mięśniakami macicy (41,5% vs. 13%) co popierałoby poglądy tych badaczy, którzy twierdzą iż mięśniaki macicy zwiększają bolesność oraz ilość krwawienia podczas cyklu miesięczkowego [tab. IX].

Jednym z parametrów obliczeń w tej pracy była analiza przeszłości położniczej pacjentek ciężarnych z mięśniakami macicy. W ocenie ilości przebytych ciąż ($p = 0,692$) i porodów ($p = 0,453$) nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy badanymi dwiema grupami [tab. X, XI]. Dodatkowo w grupie kontrolnej pojawiły się pacjentki, które rodziły więcej niż 4 razy (1 pacjentka z grupy kontrolnej urodziła 8 dzieci) czego było brak w grupie pacjentek z mięśniakami macicy. W tej grupie maksymalna ilość porodów stanowiła 4 Ryc. [IV]. Deligdish w swoich badaniach podobnie zaobserwował, że częstość mięśniaków macicy u kobiet, które rodziły zmniejsza się znacznie, osiągając około 4% (101). W omawianej pracy wraz ze wzrostem liczby porodów spadał procent pacjentek, które te porody odbyły.

Jeśli chodzi o przeszłość położniczą poddano analizie ilość cięć cesarskich, które wcześniej wykonano w obydwu grupach pacjentek. Stwierdzono, iż w grupie pacjentek z mięśniakami macicy stan po cięciu cesarskim występował znacznie częściej (10%) w stosunku do grupy kontrolnej (4%). Dodatkowo w tej grupie pojawiły się pacjentki z przebytem więcej niż 1 cięciem cesarskim czego było brak w grupie kontrolnej [Ryc. 5]. Analiza ta świadczy o tym, że u pacjentek z mięśniakami macicy zwykle częściej wykonuje się cięcie cesarskie.

Dokładnie analizując przeszłość położniczą w grupie I zaobserwowano częstsze wykonywanie zabiegów takich jak laparoscopia, amniopunkcja oraz IVF w stosunku do grupy II [tab. XII]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na fakt, iż obecność mięśniaków macicy ma wpływ na stężenie poziomu beta-hCG (powoduje jego wzrost) w I i II trymestrze ciąży, co może powodować zafałszowanie wyników testu podwójnego oraz potrójnego podczas badań prenatalnych i zwiększać liczbę wyników fałszywie dodatnich. Dlatego podczas wykonywania badań prenatalnych u pacjentek z mięśniakami macicy (gdzie głównym wskazaniem jest wiek pacjentki - powyżej 35 lat a częstość pojawiania się mięśniaków macicy znacznie wzrasta) należy zachować szczególną ostrożność. W takim przypadku to nie mięśniak macicy może być

przyczyną poronienia zdrowego płodu, ale powikłania zabiegu amniopunkcji, które zdarzają się w około 0,5-1% przypadków (102).

Kolejną analizą objęto średni wiek ciążowy w chwili porodu stwierdzając różnicę o obydwu grupach. Powszechnie wiadome jest, iż mięśniaki macicy mogą być przyczyną poronienia czy porodu przedwczesnego (17). W analizowanej grupie pacjentek średni wiek ciąży w chwili porodu był statystycznie niższy ($p < 0,0001$) w stosunku do wieku grupy kontrolnej (37,1 vs. 38 tygodni). Ponadto minimalny wiek ciążowy w grupie I był znacznie niższy od grupy II (25 vs. 38,7 tyg.) [tab. XIII]. Dodatkowo w grupie pacjentek z mięśniakami macicy nie stwierdzono ciąży trwającej dłużej niż 41 tygodni a w grupie kontrolnej takowa pojawiła się. W badaniach przedstawiających związek korelacyjny stwierdzono korelację ujemną ($p = -0,586$) pomiędzy wiekiem ciąży w chwili porodu (tygodnie) a wielkością mięśniaka macicy (cm). Duże badania Chena na 5627 pacjentkach ciężarnych z mięśniakami macicy oraz 28 135 pacjentkach stanowiących grupę kontrolną udowodniły, że ryzyko względne porodu przedwczesnego jest wyższe i wynosi 1,32 (95% CI 1.19-1.46) w porównaniu do grupy kontrolnej (103). Davis przy użyciu analizy statystycznej za pomocą testu T-studenta udowodnił, że w związku z macicą mięśniakową zmniejsza się średni wiek ciążowy podczas porodu (104).

W większości przypadków zarówno w grupie I jak i II przeważała ciąża pojedyncza (98% vs. 97%). Ciążę bliźniaczą stwierdzono tylko w 2; 3% przypadków. Nie stwierdzono ciąż więcej niż 2 płodowych [tab. XIV].

W badaniach nad położeniem płodu w jamie macicy w grupie pacjentek z mięśniakami macicy zaobserwowano statystycznie częstsze ($p < 0,0001$) występowanie położenia miednicowego (21 vs. 3%) oraz położenia poprzecznego (2 vs. 0%). Z kolei położenie podłużne główkowe częstsze było w grupie kontrolnej (77 vs. 97%) [Ryc. VI]. Na podstawie tej analizy stwierdzić można, że mięśniaki macicy mają wpływ na położenie płodu w jamie macicy co jest zgodne z literaturą naukową (5,101). Jako jeden z pierwszych ten związek zauważył Buckle w swoich badaniach w 1965 roku. Z kolei Khurshid Shabbir Raja nieprawidłowe położenie płodu zaobserwował u sześciu pacjentek z mięśniakami macicy co stanowiło 12% badanej grupy (105).

Za pomocą badania ultrasonograficznego przed każdym porodem oceniono lokalizację łożyska na odpowiednio ścianie przedniej i tylnej macicy. W grupie badanej łożysko

znajdowało się na ścianie tylnej w 53% przypadków w stosunku do ściany przedniej 47%. W grupie kontrolnej z kolei przeważała lokalizacja na ścianie przedniej (52%) [Ryc. VII].

Łożysko przodujące, które wystąpiło w 3% przypadków pacjentek w grupie I, zaliczono w analizach statystycznych do lokalizacji na ścianie przedniej. W grupie kontrolnej brak było powikłania o tym trybie łożyska. Według aktualnego piśmiennictwa łożysko przodujące można zaliczyć do powikłań ciąży związanych z występowaniem mięśniaków macicy (17). Olive w swoich badaniach zaliczył ten typ łożyska do jednych z najczęstszych powikłań w przypadku ciąży powikłanej mięśniakami macicy (84).

Badania Murama wykazały, iż ważnym elementem w prognozowaniu zakończenia ciąży jest umiejscowienie mięśniaka w stosunku do łożyska. W pracy poddano analizie wpływ lokalizacji łożyska na wielkość mięśniaka macicy za pomocą testu U Manna –Whitneya dla prób niezależnych. W pracy nie zaobserwowano zależności istotnej statystycznie ($p=0,343$) pomiędzy tymi zmiennymi. Oznacza to, iż niezależnie czy łożysko zlokalizowane jest na tej samej ścianie mięśnia macicy co mięśniak czy nie, jego wielkość pozostaje niezależna [Tab. XVI].

Osobnym zagadnieniem są choroby towarzyszące ciężarnej z mięśniakami macicy. W porównaniu do grupy kontrolnej w której specjalnie dobierane były zdrowe ciężarne, w grupie I pojawiło się wiele dodatkowych schorzeń. Wiele kobiet oprócz stwierdzonych mięśniaków macicy posiadało dwie; trzy czy nawet cztery choroby. W analizowanej grupie ciężarnych pojawiło się 20 różnych schorzeń [Tab. XVII].

Najczęściej pojawiała się cukrzyca ciążowa (9%), choroby tarczycy (8%) oraz wady anatomiczne narządu rodniego (5%) [Tab. XVII]. Najczęstsze było współwystępowanie cukrzycy ciążowej i nadciśnienia w ciąży oraz cukrzycy ciążowej i niezgodności w układzie Rh D. W jednym przypadku zaobserwowano jednoczesne współwystępowanie chorób takich jak cukrzyca ciążowa, nadciśnienie w ciąży oraz zespół antyfosfolipidowy.

Dodatkowo poddano analizie częstość występowania najczęstszych chorób infekcyjnych u ciężarnych, które oznaczono za pomocą testów serologicznych z krwi jak np. infekcja cytomegalowirusem, toksoplazmozą czy infekcja wirusem hepatotropowym typu C (nie stwierdzono wśród pacjentek infekcji wirusem HBS oraz HIV), zaś za pomocą wymazów z

pochwy, szyjki macicy oraz odbytu stwierdzono infekcję GBS oraz HPV. W większości przypadków badanych pacjentek nie stwierdzono infekcji wirusowych oraz bakteryjnych (96% vs. 92%). Nieznacznie częściej w grupie kontrolnej występowała infekcja CMV (1,12% vs. 0,99%), GBS (4,49% vs. 1,98%) ponadto pojawiła się infekcja HCV oraz toksoplazmozą czego nie stwierdzono w grupie pacjentek z mięśniakami macicy. W tej grupie z kolei pojawiała się infekcja HPV (1% przypadków) [Ryc. IX]. Możliwe, że świadomość pacjentek z mięśniakami macicy o zwiększonym zagrożeniu ich ciąży powoduje, że zwracają większą uwagę na profilaktykę pierwotną w kierunku czynników infekcyjnych.

W wykonanych badaniach ultrasonograficznych przeprowadzonych podczas hospitalizacji pacjentek stwierdzono choroby płodu takie jak wodonercze, nerki torbielowate, przepuklina przeponowa, hipotrofia, wady CSN, wady układu kostno-szkieletowego oraz makrosomia płodu. W grupie I procent kobiet rodzących zdrowe dziecko wyniósł 91% a w grupie II zdrowego noworodka urodziło 93% matek. Częściej w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej wystąpiło wodonercze, przepuklina przeponowa, hipotrofia, infekcja wewnątrzmaciczna oraz wady CSN [Tab. XVIII].

Jednym z kluczowych zagadnień tej pracy była charakterystyka mięśniaków macicy występujących wśród badanych pacjentek ciężarnych. Ocena mięśniaków macicy dokonywana była za pomocą licznych badań ultrasonograficznych przeprowadzanych podczas kolejnych wizyt w Poradni Patologii Ciąży ewentualnie podczas hospitalizacji w Klinice Położnictwa i Perinatologii CM UJ (w Klinice każda ciężarna pacjentka ma obowiązkowo wykonywane badanie ultrasonograficzne wraz z oceną przepływów naczyniowych u płodu). Dodatkowo ocena liczby i wielkości mięśniaków korygowana była w niektórych przypadkach podczas cięcia cesarskiego. Analizie poddano kilka cech charakteryzujących mięśniaki macicy. Między innymi ich liczbę. W badanej grupie przeważały mięśniaki macicy pojedyncze (tzn. 1 mięśniak w ścianie macicy). Mięśniaki dwa lub więcej wystąpiły u około 20% pacjentek. Według Buyukkurta stwierdzenie kilku mięśniaków w jamie macicy jest niezależnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego (83). W swoich badaniach Andreani udowodnił, że stwierdzenie kilku mięśniaków w jamie macicy jest ważnym wskaźnikiem przepowiadającym możliwość zwiększonego krwawienia podczas porodu ($p=0,003$), ale nie krwotoku poporodowego $>1000\text{ml}$ krwi ($p=0,08$) (87).

Jeśli chodzi o wielkość mięśniaków macicy mierzoną w cm, największym stwierdzonym mięśniakiem w ciągu 2 lat trwania badania był mięśniak o średnicy 12 cm. Pacjentka była bardzo długo hospitalizowana z powodu nawracających powikłań urologicznych związanych z obecnością dużego guza w miednicy mniejszej. Omawiana ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego, donoszonego noworodka. Jednak w historii kliniki zdarzyły się przypadki większych mięśniaków. W 2000 roku hospitalizowano wieloródkę z mięśniakiem macicy o średnicy 18 cm, ciąża także przebiegała bez poważniejszych zakłóceń a co szczególnie istotne pacjentka urodziła drogami i siłami natury. Badania Gupta udowodniły, iż mięśniaki macicy powodują liczne powikłania ciąży m.in. zakrzepicę żylną, krwawienia z pochwy, zapalenie jelit a także ostre zatrzymanie moczu i inne powikłania urologiczne (106).

W omawianej grupie pacjentek średnia wielkość mięśniaków została oszacowana na 5.1 cm. Minimalna wielkość mięśniaków macicy, które zostawały włączone do badania była 1 cm (granica błędu podczas badania ultrasonograficznego). W badaniach Ozturka i wsp. udowodniono, że wielkość mięśniaka macicy nie ma wpływu na wystąpienie poważnych komplikacji w okresie okołoporodowym (107). Podobnie stwierdził Davis w badanych prospektywnych nad pacjentkami ciężarnymi z macicą mięśniakowatą. Według tego badacza wielkość, liczba oraz lokalizacja nie mają wpływu na przebieg ciąży (104). Według Buyukkurta objętość mięśniaka powyżej 150cm³ jest niezależnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego u pacjentek z macicą mięśniakowatą (83).

W opracowanym materiale przeważała lokalizacja w trzonie macicy (dno+ ściana przednia; ściana tylna). Ta lokalizacja wystąpiła aż w 93% przypadków i była istotna statystycznie ($p=0,0001$). Lokalizacja cięśniowa - około szyjkowa była dużo rzadsza i wystąpiła w około 8% przypadków. U 1 z pacjentek mięśniaki macicy były bardzo liczne i występowały zarówno w trzonie jak i szyjce macicy [Ryc. X]. Na uwagę zasługuje jeden przypadek pacjentki z mięśniakiem wyrastającym na długiej szypule z jamy macicy do pochwy. Mięśniak ten był wielkości śliwki. Pacjentka była wieloródka dlatego podjęto próbę porodu drogami natury, która zakończyła się pomyślnie. Zaraz po porodzie podwiązano długą szypułę i mięśniaka usunięto. Vollenhoven podobnie zauważył, że zdecydowanie najczęściej mięśniaki macicy występują w trzonie macicy, ale mogą rozwijać się również w innych częściach narządu rodowego, takich jak szyjka macicy, więzadło obłe, więzadło krzyżowo-maciczne, a nawet poza narządem rodowym, np. w przewodzie pokarmowym (108). Shokeir w swoich badaniach nad

wpływem wielkości, liczby i lokalizacji mięśniaków macicy (w szczególności podśluzówkowych) doszedł wniosku, iż powyższe zmienne nie mają wpływu na wzrost odsetka ciąż, poprawę bądź zmniejszenie płodności kobiet z macicą mięśniakową (109).

Ważnym zagadnieniem jest również lokalizacja mięśniaków macicy w stosunku do ściany macicy. Rozróżnia się 3 typy mięśniaków macicy w zależności od ich położenia. A mianowicie mięśniaki podsurowicze, śródściennne oraz podśluzówkowe. W badanej grupie pacjentek przeważała lokalizacja podsurowicza 63%, lokalizację śródścienną miało około 33% mięśniaków (różnica ta była istotna statystycznie $p=0,013$) [Tab. XIX], z kolei mięśniaków podśluzówkowych (wystających do jamy macicy) było zaledwie 4% przypadków [Ryc. XI]. Zastanawiające było dlaczego procent mięśniaków podśluzówkowych w badanej grupie pacjentek był tak niski, skoro wiemy, że w literaturze naukowej oceniane są znacznie częściej. Otóż badania ultrasonograficzne były wykonywane w okresie okołoporodowym, w znacznej większości przypadków ciąża była donoszona a ciśnienie panujące w jamie owodni znaczne. Jest powszechnie wiadome, że mięśniaki macicy podczas wzrostu ciąży mogą zmieniać swoją lokalizację nie tylko w stosunku do szyjki macicy ale także w stosunku do mięśnia macicy, zostają jakby „wypychane” na zewnątrz jamy macicy, w związku z czym w omawianym badaniu przewyższał procent mięśniaków podsurowiczkowych. Higier twierdzi ponadto, że mięśniaki podczas ciąży zmieniają położenie zarówno w stosunku do samej macicy jak i w stosunku do jamy brzusznej (110). Ponadto w porównaniu do mięśniaków podśluzówkowych, mięśniaki śródściennne oraz podsurowicze mają lepiej wykształconą torebkę i przez to są lepiej widoczne podczas badania USG a dodatkowo ulegają w mniejszym stopniu niż mięśniaki podśluzowe zmianom kształtu. W swoich badaniach Reroń i wsp. stwierdzili u wszystkich 222 poddanych badaniu pacjentek lokalizację podsurowiczkową oraz śródścienną mięśniaków macicy. Ponadto badacze ci udowodnili, że operacje wyłuszczenia mięśniaków śródściennnych znacznie poprawiają płodność pacjentek zgłaszających przed zabiegiem problemy reprodukcyjne (55).

W mojej pracy podczas charakterystyki pacjentek z mięśniakami macicy szczególnie analizowano okres przed porodem. Sprawdzone czy pojawiają się jakieś komplikacje w okresie okołoporodowym lub bezpośrednio przed porodem i z jaką częstością one występują. W analizowanych wynikach badań mięśniaki macicy z pewnością są przyczyną wielu komplikacji okołoporodowych (17,75). Według Murama powikłania w tej grupie

pacjenteK ciężarnych zdarzają się około 2 krotnie częściej w stosunku do ciąży bez mięśniaków macicy (76).

U pacjentek z mięśniakami macicy pojawiły się takie powikłania ciąży jak zagrażająca zamartwica płodu, przedwczesne odklejenie łożyska, zagrażająca rzucawka, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, dystocja szyjkowa oraz krwawienie z dróg rodnych. Porównując te powikłania w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono, że częściej wystąpiły przypadki zagrażającej zamartwicy płodu, przedwczesnego odklejenia łożyska, zagrażającej rzucawki oraz krwawienia z dróg rodnych [Ryc. XII]. Do podobnego wniosku doszedł Gopinath analizując postępowanie w diagnostyce oraz leczeniu mięśniaków macicy jaki nastąpił w ciągu ostatnich 20 lat (111). Z drugiej strony aż w 22% przypadków w grupie kontrolnej wystąpiło przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego w stosunku do 12% pacjentek z grupy I. Podobny wynik jeśli chodzi o przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego w grupie pacjentek z mięśniakami macicy uzyskał Khurshid Shabbir Raja. W tej grupie w 14 % przypadków stwierdził PROM (105). Chociaż powikłania ciąży, porodu oraz połogu pojawiają się najczęściej u pacjentek w przypadku dużych mięśniaków to większość ciąż przebiega bez większych problemów (112,113).

Podczas wykonywania badania ultrasonograficznego przed porodem za pomocą kolorowego Dopplera u każdej z badanych pacjentek oznaczono przepływy naczyniowe u płodu w tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy pępowinowej. W badaniu posługiwano się wskaźnikiem CPR. Badano stosunek PI w MCA (indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu) do PI w UA (indeks pulsacji w tętnicy pępowinowej). Za prawidłowy wskaźnik CPR (tzn. brak centralizacji krążenia u płodu) uznano wartość powyżej 1,07. Wszystkie niższe wartości ($\leq 1,07$) uznano za nieprawidłowe tzn. świadczyły o nieprawidłowych przepływach w głównych naczyniach płodu.

W przedstawionych dwóch grupach pacjentek stwierdzono tylko u 4% pacjentek nieprawidłowe przepływy u płodu $CPR < 1,07$. Pacjentki te należały do grupy z mięśniakami macicy. Obie ciążę zostały zakończone poprzez cięcie cesarskie z powodu ostrej zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu [Ryc. XIII].

Zwracając uwagę na sposób ukończenia ciąży w obydwu grupach stwierdzono znaczny odsetek pacjentek w grupie pierwszej u których wykonano cięcie cesarskie z powodów

przedstawionych powyżej (73% vs. 27%), co było istotne statystycznie ($p < 0,0001$) [tab. XXI]. Badania Olive również potwierdzają, że ciążę z mięśniakami macicy znacznie częściej zostają ukończone poprzez cięcie cesarskie w porównaniu do ciąż o fizjologicznym przebiegu (84). W grupie kontrolnej z kolei znacznie częściej pacjentki rodziły drogami natury (27% vs. 58%). Dodatkowo w tej grupie pacjentek część porodów przebiegała w znieczuleniu zewnątrzoponowym ze względu na silne dolegliwości bólowe podczas porodu. Pacjentki z grupy I nie prosiły o znieczulenie zewnątrzoponowe do porodu.

Można by przypuszczać, że obecność mięśniaków macicy zwłaszcza podśluzówkowych przyczynia się do problemów związanych z odklejeniem się łożyska po porodzie drogami natury w związku z czym postanowiono dokonać analizy jak ma się częstość wykonywania instrumentalnej kontroli jamy macicy w dwóch badanych grupach.

W badaniu stwierdzono statystycznie częstsze ($p = 0,05$) wykonywanie instrumentalnej kontroli jamy macicy u pacjentek z grupy kontrolnej w porównaniu do grupy pacjentek z macicą mięśniakowatą [Tab. XXII]. Przeciwnie Olive w swojej pracy twierdzi, iż zaburzenia odklejania się łożyska po porodzie drogami natury są częstsze w przypadku macicy mięśniakowatej (84).

W literaturze naukowej niewiele jest doniesień dotyczących zależności czasu trwania poszczególnych okresów porodu (I, II, III) od obecności mięśniaków macicy w ciąży. Oceniając czas trwania I, II, III okresu porodu u pacjentek z macicą mięśniakowatą (biorąc pod uwagę pierwiastka / wieloródka) oszacowano, że średni czas trwania:

- I okresu porodu wynosi 5,4 godziny,
- II okres porodu wynosi 16,5 minuty,
- III okres porodu wynosi 9,7 minuty.

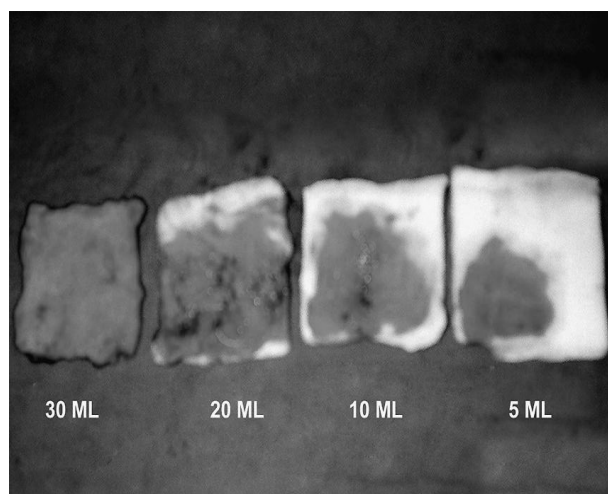
Porównując te wyniki do grupy kontrolnej za pomocą testów dla prób niezależnych, w których zmienne traktowane są jako próbny niezależne nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy czasem trwania I (0,088), II (0,117), III (0,407) okresu porodu. Zaobserwowano jednak, że średni czas trwania I (4,7 vs. 5,4 godz.) i II (12,2 i 16,5 min.) okresu porodu w grupie pacjentek z mięśniakami macicy jest odpowiednio krótszy z kolei

średni czas trwania III okresu porodu w tej grupie ciężarnych jest dłuższy (10,7 i 9,7 min.) [Tab. XXIII].

Dalsza analiza okresów porodu u pacjentek z grupy I przedstawiła następujące korelacje:

- dodatnią pomiędzy czasem trwania I, II okresu porodu a ilością utraconej krwi podczas porodu ($p_1=0,4$; $p_2=0,5$),
- dodatnią pomiędzy czasem trwania I i II okresu porodu ($p=0,575$),
- silnie ujemną pomiędzy oceną Apgar a długością III okresu porodu ($p=-0,8$),
- ujemną pomiędzy czasem trwania ciąży (tyg.) a III okresem porodu (min.) ($p=-0,64$),
- ujemną pomiędzy masą ciała ($p=-0,541$) i długością ($p=-0,595$) noworodków a długością III okresu porodu (min.),
- silnie dodatnią ($p=0,74$) pomiędzy czasem trwania III okresu porodu a długością hospitalizacji po porodzie,
- dodatnią ($p=0,662$) pomiędzy czasem trwania II okresu porodu a poziomem leukocytów we wczesnym połogu.

Zbadano ilość utraty krwi (ml) podczas porodu w grupie I oraz grupie II. Ocena ilości utraty w większości przypadków była dokonywana przez jedną osobę. Przy szacowaniu ilości utraty krwi posłużono się obłożeniem w postaci serwety do cięcia cesarskiego z torbą na płyny a w przypadku porodu drogami natury metodą wizualną, stosując regułę „gazików” wielkości 10x10 cm.



Zdj. 1 Gaziki 10x10 cm nasiąknięte krwią



Zdj. 2 Ściekanie krwi do ufiksowanego przy łóżku porodowym pojemnika

Ocena utraty krwi była dokonywana do momentu przewiezienia pacjentki na łóżko poporodowe, około 1 godziny po porodzie (114). Przy wykorzystaniu testu t Studenta stwierdzono różnicę istotną statystycznie (na poziomie istotności $p = 0,036$) pomiędzy średnią utratą krwi w grupie I (220 ml) w porównaniu do grupy kontrolnej (190 ml). Oznacza to, że średnia utrata krwi w grupie ciężarnych z mięśniakami macicy podczas porodu była wyższa niż w grupie kontrolnej [Tab. XXIV].

W pozostałych analizach statystycznych badano ilość utraty krwi podczas porodu w zależności od wielkości mięśniaka macicy (cm), jego lokalizacji trzon/cieśń oraz lokalizacji w stosunku do ściany macicy. W analizach tych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (p wynoszą odpowiednio 0,507; 0,202; 0,63) [Tab. XXV, XXVI, XXVII].

Z kolei stwierdzono bardzo silną statystycznie zależność pomiędzy ilością utraty krwi a rodzajem porodu PSN/cięcie cesarskie, u pacjentek z macicą mięśniakowatą (poziom istotności p wynosi aż 0,000006). Oznacza to, że podczas cięcia cesarskiego u pacjentek z mięśniakami macicy tracimy znacznie większą ilość krwi 247 ml w porównaniu do porodu drogami i siłami natury 154 ml [tab. XXVIII].

Dodatkowo poddano analizie ilość utraty krwi podczas cięcia u pacjentek u których wykonano zachowawcze wyluszczenie mięśniaków stwierdzając, istotnie statystycznie (0,0031) wyższą utratę krwi (260 ml) w grupie pacjentek u których wykonano zachowawcze wyluszczenie mięśniaków w porównaniu do grupy pacjentek u których tego zabiegu nie wykonano [tab. XXIX]. Z drugiej strony Park w swoich badaniach nie zaobserwował różnic

istotnych statystycznie w częstości transfuzji krwi oraz czasie trwania hospitalizacji pomiędzy grupą pacjentek, które poddano zachowawczemu wyłuszczeniu mięśniaków a grupą kontrolną (116). Z kolei Kim stwierdził, że pacjentki u których podczas cięcia cesarskiego wykonano zachowawcze wyłuszczenie mięśniaków miały częstsze komplikacje w postaci zapalenia jelit oraz zwiększonego krwawienie w okresie pooperacyjnym z powodu atonii macicy (115).

Oceniono ponadto stan ogólny noworodków urodzonych przez matki z macicą mięśniakowatą. Oceny stanu ogólnego dokonano za pomocą skali Apgar. Stwierdzono niższą ocenę noworodków w tej grupie pacjentek (9,4 pkt.). Z kolei pacjentki z grupy kontrolnej rodziły dzieci w lepszym stanie ogólnym (średnio 9,9 pkt. w skali Apgar). Weryfikacja testem T-Studenta dla zmiennych niepowiązanych wykazuje statystycznie istotną różnicę w grupie I i w grupie II ($p = 0,0026$). Ocena noworodków w skali Apgar była statystycznie niższa w I grupie pacjentek [tab. XXX]. Dodatkowo badano średnią długość oraz masę ciała noworodków w obydwu grupach stwierdzając różnicę istotną statystycznie ($p=0,004$) pomiędzy średnimi masami noworodków w grupie I i II. Ciężarne z mięśniakami macicy rodziły dzieci około 322g mniejsze (średnia masa noworodków gr. 1 - 2993g) w porównaniu do grupy matek będących kontrolą (średnia masa noworodków gr. 2-3315g) [tab. XXXI, XXXII]. Podobną zależność w badaniach populacyjnych na 34 tysiącach pacjentek zaobserwował Chen. Stwierdził różnicę istotną statystycznie ($p<0.001$) pomiędzy masą ciała noworodków urodzonych przez matki z macicą mięśniakowatą (średnia masa noworodka 3083g) w porównaniu do grupy kontrolnej (średnia masa ciała noworodka 3172g). Jednak w tym badaniu różnica średnich mas noworodków była nieco mniejsza i wynosiła 89 g (118). Ponadto stwierdzono korelację ujemną pomiędzy długością ciała noworodków a ilością utraty krwi podczas porodu ($p= -0,679$). Oznaczałoby to, że im ciąża jest mniej zaawansowana (mniejsze dziecko) tym podczas porodu pacjentka traci większą ilość krwi.

Podczas dalszych badań przedstawionych w pracy skupiono się nad okresem połogu. W Klinice Położnictwa i Perinatologii CM UJ, gdzie prowadzone były badania, czas hospitalizacji po porodzie drogami natury wynosi zazwyczaj 2 doby, z kolei po cięciu cesarskim około 3. Każda z badanych pacjentek miała wykonaną morfologię krwi zazwyczaj w I dobie po porodzie. Analizując przy pomocy testów dla prób niezależnych poziomy hemoglobiny, hematokrytu, leukocytów oraz płytek krwi w obydwu badanych grupach stwierdzono istotnie

statystycznie ($p=0,002$) niższą liczbę krwinek czerwonych w grupie pacjentek z mięśniakami macicy. Już w roku 1965 badania Buckla nad mięśniakami macicy podśluzówkowymi pokazały związek pomiędzy macicą mięśniakowatą a większą utratą krwi podczas porodu, niedokrwistością oraz większą skłonnością do infekcji we wczesnym okresie połogu (117). W swoich badaniach Sikora także zaobserwował niższy poziom erytrocytów w okresie okołoperacyjnym w grupie ciężarnych z macicą mięśniakowatą w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjentki z mięśniakami macicy wymagały transfuzji krwi znacznie częściej w porównaniu do drugiej grupy (119). Ponadto w analizowanej pracy stwierdzono silnie dodatnią korelację ($p=0,9$) pomiędzy poziomem hemoglobiny i erytrocytów we wczesnym okresie połogu w I grupie pacjentek. Z kolei korelacja ujemna ($p= -0,617$) wystąpiła pomiędzy ilością utraty krwi podczas porodu a poziomem hemoglobiny we wczesnym połogu.

Co ciekawe, pacjentki które przed ciążą miały dłuższe krwawienia miesięczkowe w okresie połogu miały wyższy średni poziom hemoglobiny ($p=0,6$) oraz wyższy średni poziom płytek krwi we wczesnym połogu (silnie dodatnia korelacja $p=0,835$) [tab. XXXIII - XXXVII].

Kolejnym opracowanym zagadnieniem są powikłania okresu połogu. Przeanalizowano rodzaje zastosowanego leczenia takiego jak antybiotykoterapia (cefalosporyna II generacji), leczenie przeciwzakrzepowe (heparyna drobnocząsteczkowa), insulinoterapia, leczenie hipotensyjne (Metyldopa), krwiotwórcze (preparaty żelaza), leczenie infekcji dróg moczowych. W uzyskanych wynikach badań stwierdzono częstszą konieczność zastosowania leków krwiotwórczych (5% vs. 3,3%) oraz przeciwzakrzepowych (9% vs. 4,5%) w grupie I w stosunku do grupy II. Z kolei pojawiło się mniej incydentów stanów zapalnych w okresie połogu w grupie pacjentek z mięśniakami macicy co wiązało się z rzadszym zastosowaniem antybiotyków o typie Cefalosporyn (18% vs. 26%) [Tab. XXXVIII].

Analizą objęto także czas trwania hospitalizacji przed oraz po porodzie. Stwierdzono że pacjentki z grupy I były średnio dłużej hospitalizowane przed porodem (2,4 dnia) w porównaniu do grupy II (średnio 1 dzień) [tab. XXXIX]. Dodatkowo stwierdzono istotną statystycznie zależność ($p=0,00093$) pomiędzy czasem trwania hospitalizacji po porodzie w obydwu badanych grupach. Oznacza to, że pacjentki z mięśniakami macicy były statystycznie dłużej hospitalizowane [tab. XL]. Może to być wynikiem różnych powikłań w okresie porodu czy połogu. Stwierdzono także korelację silnie ujemną ($p= -0,85$) pomiędzy punktacją Apgar

noworodków a czasem trwania hospitalizacji pacjentek z mięśniakami macicy po porodzie. Jeżeli punktacja Apgar noworodka była niższa wówczas położnica dłużej pozostawała w szpitalu.

Pod koniec opracowań przedstawionych w pracy podjęto analizę współczynników regresji, czyli ocenę wpływ kilku cech na jedną. W pracy badano wpływ wieku ciężarnej z mięśniakami macicy oraz wielkości mięśniaka na czas trwania ciąży (tygodnie). Zaobserwowano, że nieco większy wpływ na czas trwania ciąży ma wiek kobiety dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,041 podczas gdy dla wielkości mięśniaka tylko 0,024, częściowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej nie różnią się istotnie od zera ($p = 0,832$ dla wielkości mięśniaka i $p = 0,714$ dla wieku matki) [tab. XLI].

Podobną analizę, również przy zastosowaniu regresji liniowej, przeprowadził De Vivo twierdząc, że starszy wiek ciężarnej z mięśniakami macicy koreluje ze zmniejszeniem wielkości mięśniaka macicy. We wniosku swojej pracy stwierdził, że mięśniaki macicy w ciąży powiększają się niezależnie od ich wyjściowej wielkości, rozmiaru czy innych czynników takich jak wiek pacjentki (77).

Inną analizą objęty został wpływ wielkości mięśniaka (cm) i wieku matki (lata) na masę ciała noworodka (g). Stwierdzono, że na masę ciała noworodka większy wpływ ma wielkość mięśniaka dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,052 podczas gdy dla wieku ciężarnej tylko 0,000044, częściowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej nie różnią się istotnie od zera ($p = 0,642$ dla wielkości mięśniaka i $p = 1$ dla wieku matki) [tab. XLII].

Na podstawie kolejnej analizy regresji liniowej, a mianowicie wpływu zmiennych niezależnych takich jak wielkość mięśniaka (cm) i wiek ciężarnej (lata) na zmienną zależną punktację Apgar; stwierdzono, że na wynik punktacji w skali Apgar noworodka bardzo zbliżony wpływ ma zarówno wiek ciężarnej jak i wielkość mięśniaka dla którego standaryzowany współczynnik beta wynosi 0,054 podczas gdy dla wieku ciężarnej 0,055, częściowe współczynniki regresji dla wielkości mięśniaka i wieku ciężarnej nie różnią się istotnie od zera na co wskazują wartości p ($p = 0,636$ dla wielkości mięśniaka i $p = 0,628$ dla wieku matki) [tab. XLIII]. Zaobserwowano również, że wśród pacjentek z mięśniakami macicy wraz ze wzrostem wieku ciężarnej nieznacznie rosła ocena w skali Apgar noworodków.

W przeprowadzonym badaniu porównano dwie grupy pacjentek z tym, że jedną z grup stanowiły ciężarne, u których ciąża powikłana była mięśniakami macicy. Badanie to zwróciło uwagę na różnorodność chorób oraz złożoność patologii jaką są mięśniaki macicy a przede wszystkim jak poważne konsekwencje zarówno dla matki jak i jej dziecka mogą wiązać się z tego rodzaju schorzeniem (120). Należy indywidualnie traktować każdy przypadek ciąży i porodu powikłanego obecnością mięśniaków macicy. Postępowanie powinno być uzależnione od wielu czynników, takich jak wiek ciężarnej, liczba, wielkość i lokalizacja mięśniaków czy fakt posiadania potomstwa. Z całą pewnością ciężarne z mięśniakami macicy wymagają stałych kontroli w Poradniach Patologii Ciąży, a ich poród powinien odbywać się w ośrodku o III stopniu referencyjności.

6 WNIOSKI

1. Porównując obydwie badane grupy stwierdzono, że w grupie pacjentek z mięśniakami macicy średni wiek ciąży w chwili porodu był statystycznie niższy niż w grupie ciąż bez mięśniaków.
2. W grupie pacjentek z mięśniakami macicy zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie chorób komplikujących ciążę. Najczęściej pojawiała się cukrzyca ciążowa, choroby tarczycy oraz wady anatomiczne narządu rodniego. Ponadto zaobserwowano częstsze występowanie powikłań okołoporodowych takich jak: zagrażająca zmartwica płodu, przedwczesne odklejenie łożyska, zagrażająca rzucałka oraz krwawienie z dróg rodnych.
3. W grupie pierwszej statystycznie częściej wykonywano cięcie cesarskie w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Średnia utrata krwi podczas porodu w grupie ciężarnych z mięśniakami macicy w porównaniu do grupy kontrolnej była statystycznie wyższa. Dodatkowo stwierdzono bardzo silną statystycznie zależność pomiędzy ilością utraconej krwi a rodzajem porodu PSN / cięcie cesarskie u pacjentek w grupie pierwszej. Oznacza to, że podczas cięcia cesarskiego pacjentki z mięśniakami macicy tracą znacznie większą ilość krwi w porównaniu do porodu drogami i siłami natury.

5. Średnia ocena noworodka w skali Apgar w grupie pacjentek z mięśniakami macicy była statystycznie niższa w stosunku do grupy kontrolnej.
6. Analiza współczynników regresji liniowej wykazała, że większy wpływ na czas trwania ciąży ma wiek kobiety niż wielkość mięśniaka macicy. Ponadto na masę ciała noworodka większy wpływ ma wielkość mięśniaka niż wiek ciężarnej. Z kolei na wynik punktacji w skali Apgar noworodka zbliżony wpływ mają zarówno wiek ciężarnej jak i wielkość mięśniaka.

7 STRESZCZENIE

Mięśniaki gładkokomórkowe macicy są najczęstszymi łagodnymi guzami nowotworowymi żeńskich narządów płciowych. U kobiet ciężarnych częstość występowania mięśniaków macicy szacuje się na 1,5-7,5% przypadków. Mimo powszechności występowania mięśniaków macicy oraz znacznych wysiłków badawczych nadal wpływ czynników demograficznych, etnicznych, biologicznych oraz behawioralnych na występowanie mięśniaków macicy w różnych populacjach kobiet pozostaje nie do końca poznany. Ponadto nadal niewyjaśniona jest zależność między mechanizmami patogenetycznymi a zjawiskami kliniczno-epidemiologicznymi. W świetle opublikowanych wyników badań wydaje się, że w powstawaniu i promocji wzrostu mięśniaków macicy rolę odgrywają m.in. uszkodzenia genetyczne, steroidowe hormony płciowe oraz czynniki wzrostu związane z procesami angiogenezy.

Występowanie mięśniaków macicy może wiązać się z licznymi powikłaniami w czasie ciąży, podczas porodu oraz w połogu. Autorzy licznych badań nad tym zagadnieniem jednomyślnie stwierdzili, że ciąża występująca u kobiety z mięśniakami macicy obarczona jest ponad dwukrotnie większą liczbą powikłań niż u ciężarnych bez mięśniaków macicy. Do najczęstszych powikłań w ciąży wywołanych przez mięśniaki macicy zaliczamy m.in. poród przedwczesny, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, nieprawidłowe położenie płodu, zwiększoną utratę krwi podczas porodu i inne. W ciąży powikłanej mięśniakami macicy zaleca się postępowanie zachowawcze ze względu na duże ryzyko powikłań krwotocznych, a miomektomia podczas cięcia cesarskiego jest wskazana tylko w wybranych przypadkach. Emancypacja kobiet powoduje coraz późniejsze zachodzenie kobiet w pierwszą ciążę w związku z czym możemy spodziewać się w przyszłości wzrostu liczby powikłań towarzyszących ciężarnym z macicą mięśniakowatą.

Celem przeprowadzonego badania były:

1. Ocena porównawcza przebiegu ciąży powikłanej mięśniakami macicy z przebiegiem ciąży fizjologicznej.
2. Ocena przebiegu porodu u ciężarnej z macicą mięśniakowatą w odniesieniu do porodu fizjologicznego.

3. Ocena stanu noworodka we wczesnym połogu (2-3 dni po porodzie) u rodzących z mięśniakami macicy.

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 102 kobiety ciężarne z ciążą powikłaną mięśniakami macicy oraz 90 kobiet z ciążą fizjologiczną, które były hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2008 roku do 30 listopada 2010 roku.

W zależności od stwierdzenia mięśniaka macicy, wyodrębniono dwie grupy badawcze:

Grupa I (n=102) – ciężarne z mięśniakami macicy,

Grupa II (n=90) – ciężarne z ciążą fizjologiczną (tzn. bez dodatkowych chorób).

W wyodrębnionych grupach analizie poddano następujące parametry:

- podstawowe dane demograficzne,
- przeszłość położniczą,
- aktualny przebieg ciąży:
 - choroby towarzyszące ciężarnej,
 - choroby płodu,
- charakterystyka mięśniaków macicy:
 - liczba,
 - wielkość,
 - lokalizacja,
- przebieg porodu
 - rodzaj porodu,
 - charakterystyka I, II, III okresu porodu,
 - powikłania porodu,
- ocena stanu ogólnego noworodków
- analiza wczesnego okresu połogu:
 - parametrów morfotycznych krwi,
 - wdrożonego leczenia,
 - czasu trwania hospitalizacji.

Powyższe dane uzyskano z:

- ☐ wywiadu położniczego,
- ☐ badania fizykalnego,
- ☐ badania ultrasonograficznego,
- ☐ badania kardiotokograficznego,
- ☐ karty przebiegu ciąży.

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych przedstawiono następujące wnioski:

1. Porównując obydwie badane grupy stwierdzono, że w grupie pacjentek z mięśniakami macicy średni wiek ciąży w chwili porodu był znacząco niższy niż w grupie ciąż bez mięśniaków.
2. W grupie pacjentek z mięśniakami macicy zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie chorób komplikujących ciążę. Najczęściej pojawiała się cukrzyca ciążowa, choroby tarczycy oraz wady anatomiczne narządu rodniczego. Ponadto zaobserwowano częstsze występowanie powikłań okołoporodowych takich jak: zagrażająca zawał serca płodu, przedwczesne odklejenie łożyska, zagrażająca zwichlina oraz krwawienie z dróg rodniczych.
3. W grupie pierwszej statystycznie częściej wykonywano cięcie cesarskie w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Średnia utrata krwi podczas porodu w grupie ciężarnych z mięśniakami macicy w porównaniu do grupy kontrolnej była statystycznie wyższa. Dodatkowo stwierdzono bardzo silną statystycznie zależność pomiędzy ilością utraconej krwi a rodzajem porodu PSN / cięcie cesarskie u pacjentek w grupie pierwszej. Oznacza to, że podczas cięcia cesarskiego pacjentki z mięśniakami macicy tracą znacznie większą ilość krwi w porównaniu do porodu drogami i siłami natury.
5. Średnia ocena noworodka w skali Apgar w grupie pacjentek z mięśniakami macicy była statystycznie niższa w stosunku do grupy kontrolnej.
6. Analiza współczynników regresji liniowej wykazała, że większy wpływ na czas trwania ciąży ma wiek kobiety niż wielkość mięśniaka macicy. Ponadto na masę ciała noworodka większy wpływ ma wielkość mięśniaka niż wiek ciężarnej. Z kolei na wynik punktacji w skali Apgar noworodka zbliżony wpływ mają zarówno wiek ciężarnej jak i wielkość mięśniaka.

8 SUMMARY

Uterine leiomyomas are the most common benign tumors of the female reproductive system. They occur in about 1,5-7,5% cases in pregnant women. Apart from their universality and many researches, the influence of demographic, ethnic, biological and behavioral factors on miogenesis in different populations of women is still unknown. Moreover, dependency between patogenetic mechanisms and clinico-epidemiologic effects is still unexplained. Researchers' explanations state that factors such as genetic disorders, steroids hormones and angiologic factors connected with angiogenesis play crucial role in miogenesis.

Presence of leiomyomas may cause many complications during pregnancy, labour and puerperium. Authors of vast researches concerning this phenomenon admitted that pregnancy complicated by uterine leiomyomas is affected by twice as many complications as those without myomas. The most common complications in pregnancy caused by uterine myomas are: preterm birth, premature rupture of membranes, malposition in uterine cavity, increased bleeding during labour and others. In case of pregnancy affected by leiomyomas conservative treatment is recommended and miomectomy during caesarean section could be performed only in special cases because of the risk of bleeding complications. Emancipation of women leads to postponing first pregnancy which, in future, may cause increase of pregnancy complications at women with leiomyomas.

The aim of this work is to compare:

1. The course of pregnancy complicated by uterine myomas to physiological pregnancy.
2. The labour complicated by uterine myomas to physiological pregnancy.
3. To estimate general condition of newborns' mothers with leiomyomas in early puerperium (2-3 days after birth) .

The prospective study took place in Department of Obstetrics and Perinatology Collegium Medicum Jagiellonian University from January 2008 to November 2010. Research enclose 102 pregnant women with uterine leiomyomas and 90 pregnant women which were control group.

Group I (n-102)- pregnant patients with leiomyomas,

Group II (n-90)- pregnant patients with physiological pregnancy (without any additional diseases).

During analysis I assumed parameters such as:

- demographic data,
- previous maternity
- actual course of pregnancy:
 - additional diseases,
 - fetus diseases
- characteristic of myomas:
 - number,
 - size,
 - localization,
- course of labour
 - characteristic of I, II, III period of labour,
 - type of labour,
 - complications during labour,
- general condition of newborns,
- early period of puerperium:
 - morphotic parameters of blood,
 - administered treatment,
 - length of hospitalization.

The data was collected on the basis of:

- ☐ prenatal history,
- ☐ physical examination,
- ☐ ultrasound examination,
- ☐ cardiotocographic examination,
- ☐ pregnancy book.

The following conclusions were drawn on the basis of my studies:

1. The age of patients in group of uterine myomas was characteristically higher comparing to control group.
2. In the first group there were more additional diseases complicated pregnancy. The most popular were gestational diabetes, thyroid disorders and uterine anatomic disorders. Additionally in this group there were more labour complications such as: abruption of placenta, preeclampsia, antepartum haemorrhage.
3. Caesarean section was performed statistically more frequently in the group of myomas comparing to control group.
4. The average blood lost during labour in the group of myomas was statistically higher comparing to control group. Moreover very strong statistically dependency was found between blood lost and the type of labour natural way / caesarean section in the first group. Which means that during caesarean section patients with leiomyomas loose much more blood comparing to natural way labour.
5. The average newborns' score in Apgar scale in group of uterine myomas was statistically lower comparing to control group.
6. Analysis of linear regression ratio revealed that stronger influence on the length of pregnancy has age of women rather than the size of myoma. On the other hand stronger impact on weight of newborn has the size of leiomyoma rather than age of the mother. Similar influence on score of Apgar scale have both the age of the mother and the size of myoma.

9 PIŚMIENNICTWO

1. Steward EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum. Reprod. Update* 1996, 2:295-306.
2. Cramer S, Patel B. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 94:435-438.
3. Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillere's Clin. Obstet. Gynaecol.* 1998 12:169-176.
4. Słomko Z: Mięśniaki macicy w okresie perinatalnym w: Mięśniaki macicy pod red. J. Markowskiej, PZWL, W-wa, 2000, 111.
5. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 1998;92:624-627.
6. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyomata: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J. Epidemiol.* 2001;153:1-10.
7. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, et al. Uterine leiomyomata and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2004;19:2350-2855.
8. Alam NA, Rowan AJ, Wortnam NC, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet.* 2003;12:1241-1252.
9. Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predispositions to cutaneous and uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol.* 2005;153:11-17.
10. Parazzini F, La Vecchia C., Negri E, et al. Epidemiologic characteristics of women with fibroids: a case control study. *Obstet Gynecol.* 1988;72:853-857.
11. Walker CL, Cussen-Cumming K, Houle C, et al. Protective effect of pregnancy for development of uterine leiomyomata. *Carcinogenesis.* 2001;22:2049-2052.
12. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod.* 2004;19:1746-1754.
13. Chlaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Diet and uterine myomas. *Obstet. Gynecol.* 1999;94: 395-398.
14. Cramer S, Patel B. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 94:435-438.
15. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000, 79:202-207.

16. Ochai KM, Oda M, Omura M, Tanaka T. Morbidity of uterine fibroids In Japanese women. *Obstet. Gynecol.* 2000, 95(4):325.
17. Klatsky PC i wsp.: Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):357-66.
18. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet.* 2001;357:293-298.
19. Borrmann L, Wikenning S, Bullerdiek J. The expression of HMGA genes in regulated by their 3'UTR. *Oncogene.* 2005;20:4537-4541.
20. Alam NA, Olpin S, Rowan A, et al. Missense mutations In fumarate hydratase In multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis and renal cancer. *J Mol, Diagn.* 2005;7:437-443.
21. Arsian AA, Gold Li, Mitlal K, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum. Reprod.* 2005;20:852-863.
22. Lee EJ, Kong G, Lee SH, Rho SB, Park CS, Kim BG, Bae DS, Kavanagh JJ Lee, J.H. Profiling of differently expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005;15: 146-154.
23. Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C, Leppert P, Tsibris J, Segars J. Genen expressions Studies in Leiomyomata: New Directions for Research. *Semin. Reprod. Med.* 2004, 22, 2:83-90.
24. Tsibris J.C.M, Segars J, Coppola D, Mane S, Wilbanks G.D, O'Brein WF, Spellacy WN. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata *Fertil. Steril.* 2002, 78: 114-121.
25. Buttram VC. jr, Reiter RC. Uterine leiomyoma: etiology, symptomatology and management. *Fertil. Seril.* 1981 36:433-447.
26. Razandi M, Pedram A, Levin E.R. Estrogen signals to the preservation of endothelial cell form and function. *J. Biol. Chem.* 2000., 275:38540-38546.
27. Gargett CE, Bucak K, Zaitseva M, Chu S, Taylor N, Fuller PJ, Rogers PAW. Estrogen receptors alfa and beta expression in microvascular endothelial cells and smooth muscle cells of myometrium and leiomyoma. *Mol. Hum. Reprod.* 2002, 8, 8:770-775.
28. Kovacs KA, Oszter A, Gocze PM, et al. Comparative analysis of cyklin D1 and estrogen receptor (alfa and beta) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2001;7:1085-1091.
29. Kawaguchi K, Fijii S, Konishi I, et al. Mitotic activity In uterine leiomyomas Turing the menstrual cycle *Am J. Obstet. Gynecol.* 1989;160:637-641.
30. Wu X, Blanck A, Olovsson M, et al. Expression of Bcl-2, BCL-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause *J. Steriod. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 80:77-83.
31. Hugu S, Zhang L, Orhler MK, Manek S, Maxc Kenzie IZ, Bicknell R, Rees MCP. Expression hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin

- correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6:2808-2814.
32. Anania CA, Stewart EA, Quade BJ, Hill JA, Nowak RA. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding. *Mol. Hum. Reprod.* 1997,2:685-691.
 33. Anderson J. Factors in fibroid growth. *Baillere's Clin. Obstet. Gynecol.* 1998, 12:225-243.
 34. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril.* 2000, 73:1006-1011.
 35. Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ. Health Perspect.* 2000, 108(suppl.5):797-802.
 36. Gentry CC, Okolo SO, Fong LWFT, Crow JC, Maclean AB, Perret CW. Quantification of vascular endothelial growth factor A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin. Sci.* 2001, 101:691-695.
 37. Harrison-Woolrych ML, Charnock-Jones DS, Smith SK. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80:1853-1858.
 38. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86:913-920.
 39. Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterisation of heparin binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol. Reprod.* 1995,53:636-646.
 40. Hong T, Shimada Y, Uchida S, Itami A, Li Z, Ding Y, Kaganoi J, Komoto I, Sakurai T, Imamura M. Expression of angiogenic factors and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma. *Int. J. Mol. Med.* 2001, 8:141-148.
 41. Tulandi T. Uterine fibroids. Embolization and other treatments. Cambridge University press 2003.
 42. Roberst WH, Krishinger GL. Comparative study internal iliac artery based on Adachi classification. *Anat.* 1967, 158:191-196.
 43. Pityński K, Litwin JA, Nowogrodzka-Zagórska M, Gorczyca J, Miodoński AJ. The vascular architecture of human fetal oviduct: a Canning electron microscopic study of corrosion casts. *Hum. Reprod.* , 1994,9(10):1958-1963.
 44. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med.* 1995, 1:27-31.

45. Grunt TW, Lametschwandtner A, Karrer K. The characteristic structural features of the blood vessels of the Lewis lung carcinoma. *Scan. Electron Microsc.* 1986, II: 575-589.
46. Grunt TW. The fundamental vascular structures in epithelial cancer demonstrated in an experimental lung carcinoma. W:Motta PM, Murakami T, Fujita H. *Scanning electron microscopy of vascular casts: methods and applications.* Kluwer Academic Publishers, 1992.
47. Bugajski A, Nowogrodzka-Zagórska M, Leńko J, Miodoński AJ. Angiomorphology of the human renal clear cell carcinoma. A light and scanning electron microscopic study. *Virchows Arch. A.* 1989, 415:103-113.
48. Falk P. Pattern of vasculature in two pairs of related fibrosarcomas in the rat and their relation to tumor response to single large dose of radiation. *Eur. J. Cancer* 1978, 14:237-250.
49. Falk P. Difference in vascular pattern between the spontaneous and transplanted C3H mouse mammary carcinoma. *Eur. J. Cancer* 1982,18:155-165.
50. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene* 1999, 19: 5356-5362.
51. Miodoński AJ, Bugajski A, Litwin JA, Piasecki Z. Vascular architecture of human urinary bladder carcinoma: a SEM study of corrosion casts. *Virchow Arch.* 1998, 433:145-151.
52. Alberts B, Bray D, Lewis J. *Molecular Biology of the Cell.* 3rd edn. Garland, New York 1994.
53. Folkman J. Tumor angiogenesis factor. *Cancer Res.* 1972, 34:2109-2113.
54. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002, 29, Suppl 16:15-18.
55. Reroń A, Trojnar-Podleśny M. Mięśniaki macicy jako przyczyna niepłodności. *Adv Clin Exp Med.* 2004, 13, 5 Suppl.1 , 115-121.
56. Riccabana M, Nelson TR, Pretorius DH, et al. Distance and volume measurement using three-dimension ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995; 14:881-886.
57. Ralane-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, et al. The reliability of the semi-quantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion using three-dimensional power Doppler angiography and shell-imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22:633-639.
58. Raine – Fenning NJ, Campbell BK, Kendal NR, et al. The interobserver reliability of three-dimension power Doppler data acquisition within the female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:501-508.

59. Gill R, Trudinger B, Garrett W, et al. Fetal umbilical venous flow measured in utero by pulsed Doppler and B-mode ultrasound normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1981, 139, 720-725.
60. Węgrzyn P, Fiedler P, Kamiński K. Zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej w badaniach żyłnej części układu naczyniowego płodu. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 154-159.
61. Kiserud T, Eik-Nes S, Blaas H, et al. Ultrasonic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet.* 1991, 338, 1412-1414.
62. Ghidini A, Locatelli A.: Monitoring of Fetal Well- Being: Role of Uterine Artery Doppler. *Semin. Perinatol.* 2008, 32, 258.
63. Nikolaides KH, Rizzo G, Hecher K: Placental and fetal Doppler. London. The Parthenon Publishing Group. 2000, 121.
64. Baschat A. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Dev.* 2005, 81, 877- 887.
65. Botsis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler Assessment of the Intrauterine Growth-Restricted Fetus. *Ann NY Acad Sci.* 2006, 1092, 297-303.
66. Mari G, Hanif F, Kruger M, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 29, 310-316.
67. Madazli R, Uludag S, Ocak V. Doppler assesement of umbilical artery, thoracic aorta and middle cerebral artery in the management of pregnancies with growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001, 80, 702-707.
68. Baschat A, Gembruch U, Gortner L, [et al.]. Coronary artery blood flow visualization signifies hemodynamic deterioration in growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000, 16, 425-431.
69. Arduini D, Rizzo G, Romanini C: Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol.* 1992, 79, 605.
70. Siristatidis C, Salamalekis E, Kassanos D et al.: Alterations in Doppler velocimetry indices of the umbilical artery during fetal hypoxia in labor, in relation to cardiotocography and fetal pulse oximetry findings. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005, 272, 191.
71. Wilczyński J, Podciechowski L, Krekora M, i wsp. Ocena wartości prognostycznych badań przepływów w tętnicy pępowinowej i wybranych naczyniach płodu w ocenie stanu wewnątrzmacicznego płodu w ciąży powikłaną cukrzycą insulinozależną. *Diab Pol.* 1997, 4, 37-44.
72. Costa SL, Proctor L, Dodd JM et al.: Screening for Placental Insufficiency in High-risk Pregnancies: Is Earlier Better? *Placenta* 2008, 29, 1034.
73. Arduini D, Rizzo G, Romanini C.: Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol.* 1992, 79, 605.

74. American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee Report. Myomas and Reproductive Function. An Educational Bulletin 2001.
75. Coronado G, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labour and delivery with uterine leiomyomas: a population based study. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95:764-769.
76. Winer-Muram HT et al. Uterine myomas in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1983;128:949.
77. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Maggio Savasta L, De Dominici R, Dugo N, Dugo C, Vaiarelli A. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Oct 4.
78. Lev-Toaff AS. Coleman BG, Arger PH, et al. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology.* 1987; 164: 375-380.
79. Noia G et al. Sorveglianza ecografica, della miomatosi uterina in gravidanza. *Minerva Ginecol* 1983;35:1.
80. Benson CB i wsp. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound.* 2001 Jun;29(5):261-4.
81. Pritts EA. Fibroides and Infertility. A systematic review of the Evidence *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001, 56
82. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010 Jun;62(3):225-36.
83. Buyukkurt S, Yuksel A, Seydaoglu G, Has R, Kadayifci O. The effect of amniocentesis on preterm delivery rate in women with uterine myoma. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(1):33-6.
84. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med.* 2010 May; 28(3):218-27. Epub 2010 Apr 22.
85. Faulkner RL. Red degeneration of uterine myomas. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1974; 3:474.
86. Higher J, Zarzycki H. Mięśniaki macicy jako problem kliniczny. PZWL, Warszawa 197
87. Ogunbode O et al. Uterine fibroids and obstructed labor. *Obstet Gynecol* 1993;42:71.
88. Andreani M, Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Ornaghi S, Pezzullo JC: Are ultrasonographic myoma characteristics associated with blood loss at delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep; 34(3):322-5
89. Bulletti C, De Ziegler D et al.. A myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1034:84-92, 2004.
90. Ostrzeński A. Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy. *Fertil. Steril.* 1998; 69:143.
90. Coronado G, Marshall L, Schwartz S. Complications in Pregnancy, Labor, and Delivery with Uterine Leiomyomas: A Population-Based Study. *Obstetrics & Gynecology.* 95(5):764-769, May 2000.

91. Vergani P i wsp. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):410-4.
92. Klatsky PC i wsp.: Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):357-66.
93. Lolis DE, Kalantaridou SN, Makrydimas G i wsp. Successful myomectomy during pregnancy. *Human Reproduction.* 18(8):1699-1702, August 2003.
94. Persjaninow ŁS. Fibromiomy matki i ich leczenie. *Akusz Gin* 1972;4:3.
95. Abasiattai AM, Bassey EA, Essien EU, Utuk NM; Inevitable myomectomy during caesarean section: a case report; *Niger J Clin Pract.* 2009 Mar;12(1):99-100.
96. Duhan N, Sirohiwal D. Eur J Uterine myomas revisited. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Oct;152(2):119-25. Epub 2010 Jun 17.
97. Bręborowicz G, Markwitz W. Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w Medycynie Perinatalnej. 2002: 13 – 16.
98. Goldenberg L. The management of preterm labor. *Obstet and Gynecol.* 2002, 100: 1020 – 1037.
99. Górnicki B (red.). *Pediatrics. PZWL.* 1997, tom I: 39 – 714.
100. Li H i wsp. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2): 183-6.
101. Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 1970;23:676.
102. Sieroszewski P, Bober Ł, Wierzbicka D, Bas-Budecka e, Perenc M. Connection between uterine myoma and biochemical screening results in the first and second trimester of pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2009 Dec; 80(12):927-30.
103. Chen YH, Lin HC, Chen SF. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population – based study. *Hum Reprod.* 2009 Dec;24(12):3049-56. Epub 2009 Sep.9.
104. Davis, Jane L. MD; Ray-Mazumder, Shibano ScD; Hobel, Calvin J.Md;Baley, Karin; Sassoon, Deborah Md. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. *Obstet& Gynecol. The American College of Obstetricians and Gynecol.* 1990.
105. Khurshid Shabbir Raja, Huma Tasleem. Effect of uterine leiomyoma on the course of pregnancy and labour. *The Jurnal of the Pakistan Medical Association.* Volume 34, No. 1, 2009, Jan-June.
106. Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids. *Best Pract Pes Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Oct;23(5):609-17. Epub 2009 Mar 4.
107. Ozturk E, Ugur MG, Kalayci H, Balat O. Uterine myoma in pregnancy: report of 19 patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2009; 36(3):182-3
108. Vollenhoven BJ, et al. Uterine fibroids: A clinical review. *Brit J. Obstet. Gynecol.;* 1990;7:275.

109. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E; Submucous myomas and their implications: a randomized study. *Fertil. Steril.* 2009 Apr 28.
110. Higier J, Zarzycki H. Mięśniaki macicy jako problem kliniczny. PZWŁ, Warszawa 1976.
111. Gopinath D, Panayotidis C, Abdo K. Fibroid uterus in pregnancy and management-what changed in the last 20 years? *Eur. Clinics Obstet. Gynaecol.* (2006)2;72-76.
112. Huh Boni R, Hebisch G, Huch A, Stallmach T, Krestin G. Multiple necrotic uterine leiomyomas causing severe puerperal fever: Ultrasound, CT, MR, and histological findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:828-831.
113. Simon F. Leiomyomas in Pregnancy. *Am Fam Physician* 1988; 37:163-166.
114. Hanan MF, Al Kadri · Bedayah K. Al Anazi ·Hani M. Tamim. Visual estimation versus gravimetric measurement of postpartum blood loss: a prospective cohort study. *Gynecol Obstet.* 2010 May
115. Kim YS, Choi SD, Bae DH. Risk factors for complications in patients undergoing myomectomy at the time of cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun;36(3):550-4.
116. Park BJ, Kim YW : Safety of cesarean myomectomy . *J. Obstet Gynaecol Res.* 2009 Oct; 35(5):906-11.
117. AER Buckle, FRCS, MRCOG. The dangerous submucous uterine myoma. *Postgrad. Med. J.* (1965), 41, 146.
118. Chen YH, Lin HC, Chen SF. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population – based study. *Hum Reprod.* 2009 Dec;24(12):3049-56. Epub 2009 Sep.9.
119. Sikora W, Choma M, Dobrosława L, Sikora-Szczeńiak. Complications during perioperative period among patients with myoma diagnosed during cesarean section. *Ginek. Prakt.* 2004;12,2 23-26.
120. Reroń A, Jaworowski A, Pośpiech K: Mięśniaki macicy u kobiet ciężarnych. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, tom2, zeszyt 2, 104-107, 2009;

10 SPIS RYCIN, TABEL, ZDJĘĆ, RYSUNKÓW.

Spis rycin

Ryc. I Wykonywany zawód

Ryc. II Grupa krwi

Ryc. III Rozkład Procentowy Grup krwi w Polsce wdł. RCKiK

Ryc. IV Liczba porodów

Ryc. V Liczba cięć

Ryc. VI Położenie płodu

Ryc. VII Lokalizacja łożyska

Ryc. VIIIa Choroby ciąży

Ryc. VIIIb Choroby ciąży

Ryc. IX Infekcja ciąży

Ryc. X Lokalizacja mięśniaka

Ryc. XI Lokalizacja mięśniaka w ścianie macicy

Ryc. XII Powikłania przedporodowe

Ryc. XIII Cerebro-Placental Ratio

Ryc. XIV Rodzaj porodu

Ryc. XV Ilość utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka

Ryc. XVI Ilość utarty krwi a rodzaj porodu

Ryc. XVII Ilość utarty krwi a zachowawcze wyłuszczenie mięśniaków

Ryc. XVIII Leki

Ryc. XIX Wpływ wielkości mięśniaka i wieku ciąży na czas trwania ciąży

Ryc. XX Wpływ wielkości mięśniaka i wieku matki na masę ciała noworodka

Ryc. XXI Wpływ wielkości mięśniaka i wieku matki na ocenę Apgar noworodka

Spis tabel

Tab. I Zbiornicze wyniki położnicze ciężarnych z mięśniakami macicy oraz grupy kontrolnej

Tab. IIa Średni wiek kobiet w badanych grupach

Tab. IIb Średni wiek kobiet w badanych grupach

Tab. IIIa Wykonywany zawód

Tab. IIIb Wykonywany zawód

Tab. IIIc Wykonywany zawód

Tab. IV Grupa krwi

Tab. V Czynniki Rh D

Tab. VI Średni wiek wystąpienia I miesiączki

Tab. VII Średni czas trwania krwawienia miesięczkowego

Tab. VIIb Średni czas trwania krwawienia miesięczkowego

Tab. VIII Długość cyklu

Tab. IXa Typ miesiączki

Tab. IXb Typ miesiączki

Tab. IXc Typ miesiączki

Tab. X Liczba poprzednich ciąż

Tab. XI Liczba poprzednich porodów

Tab. XII Wykonane zabiegi

Tab. XIIIa Średni wiek ciążowy w chwili porodu

Tab. XIIIb Średni wiek ciążowy w chwili porodu

Tab. XIV Typ ciąży – pojedyncza vs. bliźniacza

Tab. XVa Położenie płodu

Tab. XVb Położenie płodu

Tab. XVI Zależność wielkości mięśniaka od lokalizacji łożyska

Tab. XVIIa Choroby ciężarnej

Tab. XVIIb Choroby ciężarnej

Tab. XVIIc Choroby ciężarnej

Tab. XVIIId Choroby ciężarnej

Tab. XVIIIa Choroby płodu

Tab. XVIIIb Choroby płodu

Tab. XIXa Wielkość mięśniaka

Tab. XIXb Lokalizacja mięśniaka w macicy

Tab. XIXc Lokalizacja mięśniaka a ściana macicy

Tab. XXa Powikłania przedporodowe

Tab. XXb Powikłania przedporodowe

Tab. XXIa Rodzaj porodu

Tab. XXIIb Rodzaj porodu

Tab. XXIIa Instrumentalna kontrola jamy macicy

Tab. XXIIb Instrumentalna kontrola jamy macicy

Tab. XXIII Okresy porodu

Tab. XXIV Ilości utraty krwi podczas porodu

Tab. XXV Ilość utraty krwi w zależności od wielkości mięśniaka macicy

Tab. XXVI Ilość utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka (trzon macicy vs. cieśń)

Tab. XXVII Ilości utraty krwi w stosunku do lokalizacji mięśniaka macicy (podosurowiczy; śródścienny)

Tab. XXVIII Ilość utraty krwi a rodzaj porodu

Tab. XXIX Ilość utraty krwi a zachowawcze wyłuszczenie mięśniaków

Tab. XXX Punktacja Apgar

Tab. XXXI Masa ciała noworodka

Tab. XXXII Długość ciała noworodka

Tab. XXXIII Średni poziom erytrocytów

Tab. XXXIV Średni poziom hematokrytu

Tab. XXXV Średni poziom hemoglobiny

Tab. XXXVI Średni poziom płytek krwi

Tab. XXXVII Średni poziom leukocytów

Tab. XXXVIII Leki

Tab. XXXIX Hospitalizacja przed porodem

Tab. XLa Hospitalizacja po porodzie

Tab. XLb Hospitalizacja po porodzie

Tab. XLI Regresja zmiennej zależnej czas trwania ciąży w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka oraz wieku ciężarnej

Tab. XLII Regresja zmiennej zależnej masy ciała noworodka w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka oraz wieku ciężarnej

Tab. XLIII Regresja zmiennej zależnej skali Apgar w zależności od zmiennej niezależnej wielkości mięśniaka oraz wieku ciężarnej

Tab. XLIV Rozkład Procentowy Grup krwi w Polsce wdł. RCKiK

Spis zdjęć

Zdj. 1 Gaziki 10x10 cm nasiąknięte krwią

Zdj. 2 Ściekanie krwi do ufiksowanego przy łóżku porodowym pojemnika

Spis rysunków

Rys.1 Schemat najczęstszych lokalizacji mięśniaków macicy