В.А. Хорольский, И.М. Ордиянц, В.А. Новикова, Н.И. Дуглас

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

УДК 618.141

Обследованы женщины с миомой матки и проведенной им в течение ближайших 12-24 мес. консервативной миомэктомией. Произведена сравнительная оценка эффективности преконцепционной подготовки в профилактике осложнений гестации у женщин после консервативной миомэктомии.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, преконцепционная подготовка.

The women with uterine fibroids and in the nearest 12-24 months' myomectomy were examined. The comparative evaluation of the effectiveness of preconception care in the prevention of complications of pregnancy in women after myomectomy is presented.

Keywords: uterine fibroids, conservative myomectomy, preconception care.

Введение. Миома матки (ММ) диагностируется у 25-30% женщин в возрасте старше 35 лет [1,6]. ММ в ряде случаев требует выполнения хирургического или фармакологического лечения [5,8]. Базовой задачей гинекологии является органосохраняющее лечение больных ММ, для чего применяют различные методики (консервативная миомэктомия, эмболизация маточных сосудов, фокусированная ультразвуковая аблация под контролем магнитно-резонансной томографии, антирецидивная фармакотерапия и др.) [5,6]. Однако исключить рецидив ММ, неэффективность выбранного метода терапии, нежелательные побочные явления невозможно, что особенно актуально у женщин, планирующих беременность [2-6].

До настоящего времени предложены различные рекомендации по преконцепционной подготовке у женщин с различной патологией [4, 9-11]. Тем не менее единого руководства по преконцепционной подготовке женщин с ММ, перенесших различные методы лечения, нет. В отечественной литературе накоплен клинический опыт по особенностям прогнозирования, диагностики и лечения осложнений гестации у женщин с ММ [3,7].

Цель исследования: оценка эффективности преконцепционной подготовки в профилактике осложнений гестации у женщин после консервативной миомэктомии.

Материалы и методы исследования. Представлено нерандомизированное, контролируемое, открытое исследование 300 женщин с ММ и проведенной ранее консервативной миомэктомией. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, миома матки, консервативная миомэктомия, произведенная в течение ближайших 12-24 мес., спонтанное наступление беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий, бесплодие или невынашивание беременности вследствие ММ в анамнезе, поздний репродуктивный возраст (ограничено время для попыток реализации фертильности).

Средний возраст обследованных женщин составил 33,4±3,2 года, длительность заболеванием ММ – 4,25±1,4 года. В зависимости от того, была проведена преконцепционная подготовка после консервативной миомэктомии или нет, женщины были распределены на две клинические группы. В I группу было включено 150 женщин, которым преконцепционная подготовка проводилась. Во II группу включено 150 женщин, которым преконцепционная подготовка не проводилась. Выборка женщин с критериями включения проводилась в женских консультациях г. Краснодара и г. Новороссийска. Обследование и лечение проводилось с 2010 по 2014 г. на базах гинекологических отделений Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», МУЗ «Родильный дом» №4 (г. Краснодар) и МБУ «Перинатальный центр» (г. Новороссийск).

Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту, гинекологической, акушерской и экстрагенитальной патологии.

У женщин I группы хирургическое лечение в объёме консервативной миомэктомии производилось авторами эндоскопическим доступом в плановом порядке: при интерстициально-субмукозной и субмукозно-интерстициальной локализации (с небольшим интерстициальным компонентом) путем гистероскопической резектоскопии, в остальных случаях – путём лапароскопии (субсерозные узлы на ножке, субсерозно-интерстициальные с небольшим интерстициальным компонентом) с наложением эндоскопических швов, максимальным сопоставлением раневых поверхностей на матке. В динамике выполнялось УЗИ трансвагинальным доступом.

У женщин II группы так же хирургическое лечение производилось эндоскопическим доступом в плановом порядке в объёме консервативной миомэктомии. Всем женщинам данной группы консервативная миомэктомия производилась в различных лечебных учреждениях г. Краснодара и Краснодарского края (Россия). Информация об особенностях ММ (количестве узлов, их локализации, объёме матки и т.п.) до и после консервативной миомэктомии была получена из медицинской документации (амбулаторных карт, карт стационарного больного, протоколов УЗИ, операций). Часть женщин во II клинической группе игнорировали рекомендации, предложенные им после консервативной миомэктомии по антирецидивной терапии ММ, и беременность у них наступила спонтанно.

У женщин I группы выполнялось иммуногистохимическое исследование удаленных миоматозных узлов, опре-

ХОРОЛЬСКИЙ Вадим Александрович – к.м.н., доцент Кубанского ГМУ, зав. родильным отд. Перинатального центра Краевой клинической больницы №2, г. Краснодар, vadim23_67@mail.ru; **ОРДИЯНЦ Ирина Михайловна** – д.м.н., проф. РУДН, г. Москва, ordiyantc@mail.ru; **НОВИКОВА Владислава Александровна** – д.м.н., проф., ФПК и ППС, vladislavan@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой СВФУ им. М. К. Аммосова

делялась частота выявления мутаций p53, фактора Bcl-2 и Ki-67, интенсивность экспрессии фактора Bcl-2.

После консервативной миомэктомии с целью отсрочки беременности для регенерации миометрия, эндометрия, антирецидивного лечения ММ назначались микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) на период 9-12 мес.

Преконцепционная подготовка включала витамины группы В (В6 и В12), прием фолиевой кислоты, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, прогестерона (дидрогестерон 20 мг в день во вторую фазу цикла) и проводилась 2-3 мес. до предполагаемого фертильного цикла.

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: N – число женщин; M – среднее (mean), m – стандартная ошибка среднего; достоверность различных выборок (p) по t-критерию Стьюдента; относительный риск (relative risk, RR) с 95%-ным доверительным интервалом, чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Для оценки эффективности преконцепционной подготовки рассчитывалось число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT) — один из показателей лечения (число женщин с ММ, которым необходимо провести преконцепционную подготовку для профилактики гестационных осложнений).

Результаты и обсуждение. При изучении анамнеза заболевания ММ у обследованных женщин были определены основные предпосылки для обращения к гинекологу. У 62% женщин основной предпосылкой явилось нарушение менструально-овариальной функции, у 85 – характерный болевой синдром, у 10 – диагностировано нарушение питания миоматозного узла, у 24% – нарушение функции соседних органов. У абсолютного числа женщин (100%) миома матки явилась доминирующим фактором бесплодия.

При изучении особенностей репродуктивной функции выяснилось, что только у 60% женщин групп сравнения в анамнезе имелись роды, 20% женщин страдали бесплодием, у 16% отмечались самопроизвольные аборты. Обращает внимание наличие в анамнезе у 76% обследованных женщин артифициальных абортов, что свидетельствует о недисциплинированном, бесконтрольном отношении большинства женщин к собственной репродуктивной функции. Число абортов на одну женщину составило 3,7±2,09. Также при анализе контрацептивного анамнеза выяснилось, что КОК принимали только 12% женщин, а преимущественными методами контрацепции были выбраны барьерный метод (мужской презерватив), прерванный половой акт, ритмический (календарный, биологический, температурный) метод.

Исходные размеры (до консервативной миомэктомии) миоматозных узлов у женщин групп сравнения были сопоставимы в обеих группах, достигали в максимальном диаметре 110 мм (45,82±20,76 мм). Количество узлов на одну женщину – от 3 до 11 (5,18±2,5). Из них: субсерозно-интерстициальных – 4,8±0,51, субсерозных – 1,46±0,34, интерстициальных – 1,0±2,05. После проведения миомэктомии количество неудаленных по различным причинам (небольшие размеры, локализация в области сосудистых пучков матки) миоматозных узлов (интерстициальных) составило 3-5, размеры которых не превышали 15 мм.

При иммуногистохимическом исследовании удаленных миоматозных узлов женщин I группы выяснилось, что частота выявления мутации p53 составила 21,4%, Bcl-2 – 85,7, Ki-67 – 64%. При наличии мутации Bcl-2 интенсивность экспрессии данного фактора в 54% случаев была слабая, в 46% – интенсивная.

Была проведена оценка временного интервала между завершением лечения и наступлением беременности (в I группе после прекращения приема КОК, во II группе -после консервативной миомэктомии). В I группе он составил в среднем 2,8 (от 1 до 5) мес., во II группе – 6 (от 1 до 14) мес. Отметим, что в одном случае беременность наступила после консервативной миомэктомии в последующем менструальном цикле, женщина впервые обратилась к врачу женской консультации в сроке беременности 15 нед.

При ультразвуковом контроле состояния рубца на матке после консервативной миомэктомии у женщин I группы в преконцепционном периоде в миометрии визуализировались структуры без четких контуров, средней эхогенности с точечными гиперэхогенными включениями (предположительно – шовный материал) с локусами кровотока или без локусов кровотока. Локусы кровотока определялись до 3-го мес. после консервативной миомэктомии, а через 6 мес. и позднее не определялись ни у одной женщины.

В I триместре беременности на основании допплерометрии оценивалось состояние маточно-хорионального кровообращения. Индекс васкуляризации (VI) у женщин I группы составил в центральной зоне 6,4, в парацентральной – 6,0, в периферической зоне – 6,2. У женщин II группы показатели параметров допплерометрии были ниже: в центральной зоне индекс васкуляризации составил 5,7, в парацентральной – 5,0, в периферической зоне – 4,52. Данное отличие расценивалось как отсутствие достаточного сосудистого гетероморфизма в тканях формирующейся плаценты, как УЗ-маркер риска первичной плацентарной недостаточности.

При УЗИ отмечено, что объём хориона был сопоставим в обеих группах: у женщин I группы до 8 нед. беременности он составил 10,8 см^3, до 13 нед. – 98,5 см^3, у женщин II группы – 10,5 и 97 см^3 соответственно.

При оценке осложнений гестации в I триместре беременности (табл. 1) выяснилось, что у женщин II группы частота угрожающего самоаборта была значительно выше (t=3.15; RR 1.719 [1.332-2.219]; NNT=3.984; Se 0.634; Sp 0.618). В ряде случаев потребовалась госпитализация до 25 дней. При том, что УЗ-признаки отслойки хориона различной степени выраженности в обеих группах выявлены с сопоставимой частотой, только у 10% женщин II группы имелись клинические признаки начавшегося самоаборта, что потребовало госпитализации от 12 до 27 дней. Обращает внимание, что у 12% женщин I группы и 14% женщин II группы в I триместре беременности выявлена железодефицитная анемия легкой степени.

Анализ осложнений гестации во II триместре беременности (табл. 1) установил более высокую частоту угрожающего (t=3.97; RR 3.0 [1.959-4.594]; NNT=3.409; Se 0.750; Sp 0.604) самоаборта также у женщин II группы. Только в этой группе выявлены клинические признаки начавшегося самоаборта, и при УЗИ – признаки аномалий прикрепления плаценты (2% женщин).

Течение беременности в III триместре у женщин II группы было значительно более осложненным, чем в I группе (табл. 2). Так, у женщин II группы значительно чаще были выявлены угрожающие преждевременные роды (t=3.24; RR 1.971 [1.395-2.783]; NNT=4.545; Se 0.663; Sp 0.583), пре-

Таблица 1

Осложнения гестации в I и II триместре беременности

Осложнение беременности	ПП проведена (n=150)		ПП нет (n=150)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
I триместр				
Угрожающий самопроизвольный аборт	52	35	90	60*
Длительность госпитализации, койко-дни	10 (6-15)		15 (9-25)	
Начавшийся самопроизвольный аборт	нет	0	15	10
Длительность госпитализации	нет		17 (12-27)	
Отслойка хориона	20	13	15	10
Анемия	18	12	21	14
II триместр				
Угрожающий самопроизвольный аборт	22	17	66	44*
Длительность госпитализации, койко-дни	11 (10-12)		16 (0-25)	
Начавшийся самопроизвольный аборт	нет	0	4	3
Анемия	8	5	10	7
УЗИ маркеры аномалий прикрепления плаценты	нет	0	3	2

Примечание. В табл. 1-4 * – p<0,001 – сравнение показателей в группах сравнения.

Таблица 2

Осложнения гестации в III триместре беременности

Осложнения беременности	ПП проведена (n=150)		ПП нет (n=150)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Угрожающие преждевременные роды	34	22	67	45*
Преждевременные роды	6	4	29	19*
Преэклампсия	15	10	35	23**
умеренная	15	10	33	22
тяжелая	нет	0	2	1
Хроническая плацентарная недостаточность	129	86	150	100
ПОНРП	нет	0	7	5
Предлежащие плаценты	нет	0	15	10
Аномалии прикрепления плаценты по УЗИ	нет	0	8	5
Аномалии прикрепления плаценты	нет	0	16	11
placenta accreta			11	7
placenta increta			2	2
placenta percreta			3	2

** – p<0,05 в группах сравнения.

Таблица 3

Динамика роста миоматозных узлов при беременности

Осложнения беременности	ПП проведена (n=150)		ПП нет (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Увеличение числа узлов миомы матки	18	12	30	20
Вторичные изменения узлов (клинически)	8	5	16	11
Вторичные изменения узлов (только по данным УЗИ)	7	5	10	7

Таблица 4

Методы родоразрешения

Метод родоразрешения	ПП проведена (n=150)		ПП нет (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Консервативные роды	35	23	12	8* t=2.88
Кесарево сечение	115	77	138	92
Консервативная миомэктомия	89	59	95	63

ждевременные роды (t=3.31; RR 4.833 [2.067-11.302]; NNT=5.522; Se 0.829; Sp 0.543), умеренная преэклампсия (t=2.42; RR 2.333 [1.332-4.089]; NNT=7.5; Se 0.7; Sp 0.54). Только у женщин II группы диагностирована тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), аномалии прикрепления плаценты. У 11% женщин этой группы присутствовали клинические признаки аномалий прикрепления плаценты: у 7% женщин – placenta accreta, у 1 – placenta increta, у 2% – placenta percreta. Обращает внимание тот факт, что во всех случаях аномалия прикрепления плаценты беременность наступила в первые 3 мес. после консервативной миомэктомии. УЗ-признаки хронической недостаточности отмечались у абсолютного числа женщин II группы и 86% женщин I группы.

При оценке клинического течения миомы матки при наступившей беременности нами было выявлено, что только во II группе у женщин произошло увеличение числа (от 3-5 до 7 узлов) и/или размеров миоматозных узлов (от d=13-15 мм до d=38 мм) (табл.3). Явился ли рост миомы матки при беременности следствием увеличения уровня прогестерона (эндогенного и экзогенного), в настоящем исследовании однозначно ответить невозможно. Для этого необходимо дополнительное определение прогестероновой рецептивности миоматозных узлов.

Оценить состоятельность рубца после консервативной миомэктомии при помощи УЗИ было затруднительно. Только у 3% женщин II группы в III триместре беременности при УЗИ в миометрии по передней стенке матки определялись штрихи гиперэхогенности, локальное истончение миометрия до 1-2 мм с диаметром до 30 мм, что расценено как несостоятельность рубца. Действительно, при лапаротомии с целью родоразрешения путем кесарева сечения визуализировался участок истончения матки в виде «ниши» до 1-2 мм толщиной. При выборе метода родоразрешения у женщин обеих групп учитывались абсолютные и относительные акушерские показания. Учитывая консервативную миомэктомию у женщин в анамнезе, роды через естественные родовые пути представляли значительный риск и во II группе выполнялись значительно реже (p<0,01) (табл. 4). Поэтому при наличии протокола операции с указанием

на небольшие размеры удаленного узла, отсутствии вскрытия полости матки и неосложнённом течении послеоперационного периода при консервативной миомэктомии, отсутствии УЗ-признаков несостоятельности рубца на матке, длительности интервала от консервативной миомэктомии до наступления беременности не менее 1 года роды велись консервативно с постоянным мониторным контролем сократительной активности миометрия (гистерографии) и кардиоритмографии плода.

При выполнении кесарева сечения истончение миометрия в области предполагаемой консервативной миомэктомии визуализировалось у 15% женщин I группы и 20% – II группы. Локализация рубцовой деформации миометрия по задней стенке была только у 5 и 8% женщин соответственно. Таким образом, целесообразность родоразрешения путем операции кесарево сечение только с учетом рубца на матке после консервативной миомэктомии у большинства женщин может рассматриваться как предмет дискуссии. Однако отсутствие достоверных неинвазивных методик, позволяющих гарантированно исключать несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения во время беременности, заставляет клинициста относить подобные роды к высокому риску разрыва матки, внутриутробной гибели плода, кровотечения. У 59% женщин I группы и 63% женщин II группы в ходе кесарева сечения была выполнена консервативная миомэктомия.

При оценке продолжительности родов у женщин I группы (n=35) и II группы (n=12) достоверно различия не выявлено: 8,6 (7-11) ч и 8,8 (8-11) ч соответственно. Аналогичная оценка была при подсчете продолжительности операции кесарево сечение: у женщин I группы (n=115) – 71,4 (45-120) мин и у женщин II группы (n=138) – 69 (50-100) мин.

При изучении осложненного течения родов заслуживает внимание тот факт, что только у 2 женщин II группы был своевременно диагностирован угрожающий разрыв матки. По таким осложнениям, как слабость или дискоординация родовой деятельности, обе группы были сопоставимы.

При оценке кровопотери при родоразрешении отмечается, что массивная кровопотеря, более 20 мл/кг, была только у 2% женщин II группы, что было обусловлено аномалией прикрепления плаценты (placents percreta) (табл. 5). В остальных случаях кровопотеря по количеству и ургентности у женщин обеих групп была сопоставима. Причиной кровотечения во II группе у 5% женщин была ПОНРП, у 10% – предлежание плаценты, у 11% – аномалии прикрепления плаценты. В остальных случаях причинами кровотечения были гипотония матки и сочетание факторов.

Таблица 5

Объём кровопотери при родоразрешении

Объём кровопотери, мл/кг массы тела	ПП проведена (n=150)		ПП нет (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
5	7	5	9	6
5 – 8	40	27	32	21
8 – 10	47	31	44	30
10 – 15	54	36	60	40
15 – 20	2	1	2	1
Более 20	0	0	3	2

Заключение. Проблема миомы матки в репродуктивном периоде сохраняет свою актуальность для акушеров-гинекологов. Остается множество нерешенных вопросов в плане выбора антирецедивной терапии ММ, оперативного доступа при консервативной миомэктомии, необходимости совершенствования эндоскопического экстракорпорального завязывания узлов, совершенстования квалификации хирургической бригады. Очевидна необходимость сохранения репродуктивного здоровья женщиной, профилактика гинекологической патологии, дисциплинированного отношения женщины к назначенной терапии.

До настоящего времени сохраняет актуальность проблема эффективного восстановления репродуктивной функции, проведения преконцепционной подготовки, профилактики осложнений гестации у женщин с ММ и ассоциированного с ним бесплодия. Очевидна необходимость усовершенствования системы мероприятий, направленных на улучшение исходов беременности и родов для матери и плода у женщин с ММ.

Литература

1. Адамян Л.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы)/ Л.В. Адамян, А.В. Козаченко, З.В. Ревазова// Проблемы репродукции.-2013.-N 3.-С.21-23.

Adamyan L.V. New approaches to medical treatment of symptomatic uterine fibroids (review)/ L.V. Adamyan, A.V. Kozachenko, Z.V. Revazova// Problems of reproduction.-2013.-N 3. - P.21-23.

2. Зацепин А.В. Сравнение эффективности фармакологических методов антирецидивного лечения миомы матки после консервативной миомэктомии / А.В.Зацепин, В. А. Новикова, И.Б. Васина// Кубанский научный медицинский вестник.- 2012. -№2 (131).- С.88 - 92.

Zacepin A.V.Comparison of the effectiveness of pharmacological anti-recurrent treatment of fibrod after conservative myomectomy / A.V. Zacepin, V.A. Novikov, I.B. Vasina // Kuban Research Medical Vestnik. –2012. - №2 (131) .- P.88 – 92.

3. Ищенко А.И. Кесарево сечение и миомэктомия / А.И. Ищенко, В.И. Ланчинский, А.В. Мурашко //Гинекология. - 2012.-N 4.-С.39-43.

Ishchenko A.I. Caesarean section and myomectomy/ A.I. Ishchenko, V.I. Lanchinsky, A.V. Murashko // Gynecology. - 2012.-N 4.-P.39-43.

4. Краснопольский В.И. Преконцепционная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учеб. пособие / В.И. Краснопольский, Л.С.Логутова, Н.В. Зароченцева [и др.] – СПб:, 2014. – 31 с.

Krasnopolskiy V.I.Preconception preparation of women with miscarriage and chronic endometritis: Tutorial / V.I.Krasnopolskiy, L.S.Logutova, N.V. Zarochentseva [et al.]. – SPb: - 2014. - 31 p.

5. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство/ под.ред. В.И.Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.

KulakovV.I.Gynecology: national leadership / ed. E.D. Kulakov, I.B.Manukhina, G.M.Savelevoj. –M.: GEOTAR-Media. - 2009 – 1072p.

6. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинич. рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук [и др.] – М., 2014. – 100 с.

Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines on the management of patients / L.V. Adamyan, E.A. Andreeva, N.V.Artymuk[et al.].– M., 2014. - 100 p.

7. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация / С.Н. Буянова, Л.С. Логутова, Н.А. Щукина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 2. - С.95-100.

Myomectomy before and during pregnancy: indications, especially surgical treatment and anesthesia, preoperative preparation and rehabilitation/ S.N. Buyanova, L.S. Logutova, N.A. Shchukin, M.V. [et a] // Russian Vestnik of obstetrician-gynecologist. - 2013.- N 2.- P.95-100.

8. Тихомиров А.Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки / А.Л. Тихомиров. //Гинекология. - 2013.-N 3.-С.67-70.

TikhomirovA.L. New features of pathogenetic therapy of uterine fibroids/A.L. Tikhomirov // Gynecology. - 2013.-N 3.-P.67-70.

9. Bialystok L. Preconception care / L. Bialystok, N. Poole, L. Greaves. // Canadian Family Physician. - 2013. - Vol 59 – P. 1037-1039.

10. Chandranipapongse W. Preconception counseling for preventable risks / W. Chandranipapongse, G. Koren // 9bid. - 2013. - Vol 59. – P.237-239.

11. Mavrelos D. The natural history of fibroids / D. Mavrelos [et al.] // Ultrasound ObstetGynecol. – 2010. – 35. – P.238–242.