

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)*

Ключові слова: лейоміома матки, консервативна міомектомія, репродуктивна функція, органозберігаюче лікування, агоністи ГнРГ, вагітність, пологи
Key words: uterine leiomyoma, myomectomy, reproductive function, conservative treatment, GnRH agonists, pregnancy, parturition

Резюме. В исследовании принимало участие 235 женщин, из них 80 практически здоровых женщин составили контрольную группу. В основную группу вошли 155 больных с лейомиомой матки. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ, когда инъекция депо-формы препарата проводилась на 1-3 день менструального цикла, а миомэктомия с перевязкой маточных артерий выполнялась на фоне flare-up эффекта, сопровождающегося супрафизиологическим повышением уровня эстрадиола и, как следствие, повышением васкуляризации миомы. Предложенная новая схема использования а-ГнРГ перед миомэктомией, так называемая транзиторная гиперваскуляризация миомы, позволила достоверно уменьшить частоту возникновения бесплодия после миомэктомии; в 1,4 раза увеличить частоту наступления беременности; в 3,4 раза повысить частоту родов.

Summary. The study involved 235 women, of them 80 healthy subjects were in control group. 155 women with uterine leiomyoma were randomized in the main group to study of new regimen of GnRH agonists. Depot forms of the drug were injected in 1-3 days of the menstrual cycle and myomectomy with uterine arteries ligation was performed on a background of flare-up effect, accompanied by a supraphysiological increase in estradiol levels and, consequently, increased vascularization of fibroids. The proposed new scheme of a-GnRH usage before myomectomy, so-called transient hypervascularization of fibroids has significantly reduced rate of infertility, by 1,4 times increases rate of pregnancy and by 3,4 times increase rate of labor and delivery.

Враховуючи той факт, що в цілому здоров'я жінок в Україні за останні роки значно погіршилося під впливом численних факторів, збереження і відновлення репродуктивного здоров'я є найважливішим медичним та державним завданням, позитивний результат якого визначає можливість збереження генофонду. В останні роки в Україні все більше уваги приділяється репродуктивному здоров'ю жінок, про що свідчить створення в 2011 році нового Національного проекту під патронатом президента України – «Нове життя – нова якість охорони здоров'я материнства та дитинства».

Одним із поширених факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є лейоміома тіла матки (ЛТМ) – найбільш поширена пухлина жіночої репродуктивної системи, яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок. Розповсюдженість ЛТМ становить 20-30% у жінок репродуктивного віку. Причому сьогодні спостерігається негативна тенденція щодо «омолодження» цього діагнозу [1, 3].

Незважаючи на велику кількість доступних органозберігаючих методів лікування ЛТМ, перш за все таких, як консервативна міомектомія, питання відновлення репродуктивної функції, впливу цих методів лікування міоми на перебіг вагітності та пологів залишаються дискусійними. Необхідною передумовою ефективного органозберігаючого лікування ЛТМ є не лише удосконалення самої методики, але й заходи, спрямовані на зниження кількості рецидивів міоми, відновлення репродуктивної функції, покращення якості перебігу вагітності та забезпечення фізіологічного розрешення пологів.

Одним з методів покращення результатів міомектомії є розроблена нами методика застосування агоністів гонадотропін-релізінг гормонів (а-ГнРГ), заснована на їх так званому flare-up ефекті, який характеризується супрафізіологічним підвищенням рівня естрадіолу, що спричиняє вазодилатацію і активізацію мітотичних та синтетичних процесів у клітинах міоми. Це підвищує чутливість клітин міоми до ішемії, яка спричинюється оклюзією маткових артерій під

час міомектомії. Застосування методики дозволило знизити частоту рецидивів ЛТМ [2,4,5].

Метою дослідження була оцінка перебігу вагітності та особливості пологів після мінілапаротомної консервативної міомектомії із застосуванням запропонованої методики використання а-ГнРГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні брало участь 235 соматично практично здорових жінок репродуктивного віку. Контрольну групу (група 1) склали 80 практично здорових жінок, які планували вагітність напередодні дослідження. Групу 2 склали 155 хворих, що піддалися мінілапаротомній міомектомії, які за допомогою рандомізації та стратифікації за віком були розділені на підгрупи: до підгрупи 2а увійшли 53 жінки, яким була призначена запропонована методика; до підгрупи 2b увійшли 47 жінок, яким були застосовані а-ГнРГ до операції; підгрупу 2с склали 55 жінок, яким не призначалася передопераційна підготовка.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні а-ГнРГ (гозерелін ацетат 3,6 мг) підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофізу. Консервативна міомектомія була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії (відразу після закінчення менструації).

Після міомектомії жінки, які отримували а-ГнРГ (підгрупи 2а та 2b), продовжували отри-

мувати цей препарат протягом 2-3 місяців. Жінки з підгрупи 2с після ЕМА не отримували гормональної терапії, але підлягали такому ж ретельному спостереженню, як і основна група.

Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, всім було виконано ультразвукове дослідження органів малого тазу. У випадку настання вагітності простежувався її перебіг та наслідки.

Отримані дані оброблялися на ЕОМ за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувався точний критерій Фішера та критерій χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив $44 \pm 4,5$ місяця. Мінімальний термін – 18 міс, максимальний – 67 міс. Групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно за тривалістю спостереження.

Як представлено в таблиці 1, групи, що досліджувались, не відрізнялися статистично значущо за середнім віком, індексом маси тіла, середньою кількістю видалених вузлів ($p > 0,05$). Середня тривалість госпіталізації була незначно нижчою у підгрупі 2а порівняно з рештою підгруп групи 2, але ця різниця не була вірогідною.

Таблиця 1

Характеристики досліджуваних груп ($M \pm m$)

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2а (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2с (n=55)
Середній вік, роки	$32 \pm 0,97^*$	$33,6 \pm 0,46$	$34,8 \pm 0,58$	$32,1 \pm 0,61$
Індекс маси тіла, кг/м ²	$22,9 \pm 1,6$	$22,7 \pm 2,8$	$23,1 \pm 3,1$	$21,9 \pm 2,6$
Тривалість госпіталізації, дні	–	$7,0 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,2$
Середня кількість вузлів	–	$2,4 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,5$

Примітка: вірогідної різниці виявлено не було

Крім того, досліджувані групи не відрізнялись за частотою соматичної та супутньої гінекологічної патології, даними акушерського анамнезу, які гіпотетично могли вплинути на функціонування репродуктивної функції (табл. 2). Єдиною відмінністю між групами 1 та 2 було стовідсоткове бажання мати вагітність найближ-

чі 3 роки у контрольній групі, що було критерієм включення. Серед жінок з ЛТМ лише приблизно половина бажала мати вагітність у найближчі роки. Підгрупи а, b та с не відрізнялися статистично значущо за рахунок рандомізованого розподілу.

**Репродуктивна функція до включення в дослідження
у жінок обстежених груп, абс. ч. (%)**

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2a (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2c (n=55)
Бажали мати вагітність	80* (100,0)	27 (50,9)	24 (51,1)	29 (52,7)
Неплідність до лікування	–	15 (28,3)	11 (23,4)	13 (23,6)
Вагітність (всього)	56 (70,0)	40 (75,5)	33 (70,2)	34 (61,8)
1	37 (46,3)	23 (43,4)	21 (44,7)	24 (43,6)
2 і більше	19 (23,7)	16 (30,2)	10 (21,3)	13 (23,6)
Пологи (всього)	23 (28,8)	22 (41,5)	20 (42,6)	17 (30,9)
1	17 (21,3)	13 (24,5)	12 (25,5)	14 (25,5)
2 і більше	6 (7,5)	7 (13,2)	6 (12,8)	7 (12,7)
Аборти (всього)	33 (41,3)	29 (54,7)	30 (63,8)	37 (67,3)
медичні	23 (28,8)	12 (22,6)	19 (40,4)	14 (25,5)
мимовільні	10 (12,5)	14 (26,4)	18 (38,3)	19 (34,5)
Кесарів розтин	3 (3,0)	3 (3,6)	2 (10,0)	3 (17,6)
Позаматкова вагітність	3 (3,0)	2 (9,1)	2 (10,0)	3 (17,6)

Примітка: * - відмінність вірогідна із рештою груп при $p < 0,05$

У таблиці 3 представлені результати спостереження за репродуктивною функцією у досліджуваних групах. Враховуючи те, що у жінок з ЛТМ не всі жінки планували вагітність, розрахунки відсотків вагітностей велися від кількості жінок, які бажали мати вагітність, що вказано у першому рядку табл. 2.

Як представлено у таблиці 3, частота неплідності, яка була діагностована вперше, була на рівні 11% у всіх досліджуваних групах, окрім підгрупи 2a, де вона становила лише 3,8, що було вірогідно менше навіть порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Але слід мати на увазі той факт, що у певної частини жінок з ЛТМ вже була діагностована неплідність на початку дослідження (табл. 2). Отже, якщо скласти ці дві цифри, то у жінок з ЛТМ за період спостереження частота неплідності сягала в середньому 35%. Частота вилікування неплідності не відрізнялася вірогідно серед основних підгруп. Так, у підгрупі 2a було виліковано 6 жінок (40,0% від загальної кількості жінок з неплідністю), у підгрупі 2b – 4 жінки (36,4%), у підгрупі 2c – 5 жінок (38,5%). Отже, результати лікування неплідності не були залежними від схеми, що застосовувалася, але частота виникнення неплідності «de novo» була найменшою у жінок, які використовували запропоновану схему лікування.

Частота вагітностей у практично здорових жінок була дещо нижчою від загальнопопуляційного рівня. Цей показник у підгрупі 2a впритул наблизився до показника контрольної групи, становив 77,8%, що було вірогідно більше ніж у решти основних підгруп ($p < 0,05$), причому найменша кількість вагітностей була у підгрупі 2c, жінки якої взагалі не отримували ніякої передопераційної терапії.

Частота самовільних абортів була на одному рівні у всіх досліджуваних групах. Це легко пояснити відомим основним етіологічним чинником ранніх невиношувань вагітності – генетичними порушеннями під час гаметогенезу та раннього ембріогенезу, що ніяк не пов'язано з ЛТМ та її лікуванням. Частота пізніх самовільних абортів була вірогідно більшою у підгрупі 2b порівняно з рештою груп ($p < 0,05$). Відомо, що ЛТМ та хірургічні втручання на матці, такі як міомектомія, належать до анатомічних причин пізніх викиднів. Але в цьому дослідженні недостатньо спостережень для доказу впливу перелічених чинників на частоту пізніх невиношувань вагітності.

Частота медичних абортів та позаматкових вагітностей не перевищувала показники, характерні для української популяції, і групи, що досліджувались, не відрізнялися за цими показниками.

Репродуктивна функція за період спостереження у жінок обстежених груп, абс. ч. (%)

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2a (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2c (n=55)
Неплідність після лікування (de novo)	9 (11,3)	2 (3,8)*	4 (8,5)	7 (12,7)
Вилікувана неплодність	–	6 (11,3)	4 (8,5)	5 (9,1)
Всього вагітностей	63 (78,8)*	21 (77,8)*	15 (62,5)	14 (48,3)
Самовільний аборт (до 12 тиж.)	8 (10,0)	3 (11,1)	4 (16,7)	2 (6,9)
Самовільний аборт (після 12 тиж.)	2 (2,5)	1 (3,7)	3 (12,5)**	2 (6,9)
Медичний аборт	2 (2,5)	2 (7,4)	2 (8,3)	3 (10,3)
Позаматкова вагітність	–	1 (3,7)	2 (8,3)	3 (10,3)
Пологи (всього)	51 (63,8)*	14 (51,9)*	4 (16,7)	4 (13,8)
Пологи передчасні	5 (9,8)**	3 (21,4)	1 (25,0)	1 (25,0)
Кесарів розтин	6 (11,8)**	6 (42,9)	2 (50,0)	2 (50,0)

Примітки: * - відмінність вірогідна порівняно з підгрупами 2b та 2c при $p < 0,05$; ** - відмінність вірогідна із рештою груп при $p < 0,05$

Слід звернути увагу на частоту пологів, яка була найвищою у практично здорових жінок та жінок підгрупи 2a. У жінок, які використовували запропоновану схему застосування а-ГнРГ, частота пологів у 3,4 разу перевищувала її у підгрупах 2b та 2c. Передчасні пологи були статистично значущо частішими в основних підгрупах порівняно з практично здоровими жінками, де частота передчасних пологів не перевищувала частоту передчасних пологів у популяції. Це пояснюється можливим механічним впливом лейоміоми та/або рубця на матці. Цілоком передбаченою була вкрай висока частота розрішення пологів шляхом кесаревого розтину у основних досліджуваних групах. Основними показаннями були: рубець на матці, неправильне положення плода, тривала неплодність, рецидив

міоми з необхідністю виконання симультанної міомектомії.

ПІДСУМОК

Запропонована нова схема використання а-ГнРГ, так звана транзитрна гіперваскуляризація міоми з подальшою ішемізуючою процедурою під час консервативної міомектомії, дозволила вірогідно зменшити частоту виникнення неплодності після міомектомії; у 1,4 разу збільшити частоту настання вагітності; у 3,4 разу підвищити частоту пологів. Перспективою подальших досліджень є вивчення можливих зв'язків між рецидивами, локалізацією, відповіддю на терапію лейоміоми матки й перебігом вагітності та пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України.-2008.- № 9. – С. 58-59.
2. Медведєв М.В., Потапов В.О., Рубан Н.К. Препарати рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011. – № 1. – С. 157-160.
3. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Татарчук Т.Ф., Косей

- Н.В., Могилевский Д.М. [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – Т.25, №1. – С. 123-129.
4. Bischof J., Fahssi W., Smith D. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith // Hum. Reprod. –2001. – Vol.16, N2.- P. 340-348.
5. Isonishi S., Coleman R.L., Hiram M. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hiram // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2008.- Vol.198, N3.-P. 271-276.