

На правах рукописи

Тюрина Алла Алексеевна

**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДРАЗРЕШЕНИЕ И ПОСЛЕРОДОВЫЙ
ПЕРИОД У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Официальные оппоненты:

Буянова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением.

Спиридонова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3) и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Валеев Марат Мазгарович

Актуальность темы. Миома матки является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей, преимущественно встречающихся у женщин репродуктивного возраста.

Чаще всего миома является множественной, а узлы могут иметь любую локализацию, различный размер и тип. Время начала формирования миоматозных узлов неизвестно, но клинические данные показывают, что в раннем репродуктивном возрасте миома встречается реже. Рост миоматозных узлов зависит от стероидных гормонов яичников - их обнаружение возможно только после менархе, а в менопаузе узлы чаще всего регрессируют (С.Н. Буянова и др., 2012).

Распространенность данной патологии увеличивается после 35 лет, а наиболее значимым фактором риска ее развития является возраст женщины.

Количество женщин, имеющих диагноз миомы матки, ежегодно возрастает в связи с тем, что в большинстве случаев заболевания фертильность не страдает, а также год от года улучшаются возможности диагностики (Н.А. Щукина и др., 2016).

В настоящее время отмечается тенденция к отсроченному деторождению, планированию беременности после 30-35 лет, а распространенность миомы матки в данной возрастной категории женщин весьма высока. Наличие миоматозных узлов во время беременности может препятствовать формированию и развитию новых, связанных с данным физиологическим состоянием функций миометрия и матки в целом. Учитывая отягощенный репродуктивный анамнез, часто наблюдаемый у этих женщин (длительное бесплодие, невынашивание, поздний репродуктивный возраст), возникшая беременность может оказаться для них единственным шансом стать матерью. Однако течение гестации, родов и послеродового периода на фоне миомы матки сопровождается более высоким риском ее прерывания на любом сроке, кровотечения, нарушения сократительной активности миометрия, потери плода и самой матки в urgentной ситуации (П.Н. Веропотвелян и др., 2016).

Возможно значительное улучшение репродуктивного прогноза в случае выполнения миомэктомии на этапе прегравидарной подготовки, однако часто диагноз миома матки устанавливается лишь в момент выполнения ультразвукового исследования с целью подтверждения беременности, так как у большинства таких пациенток фертильность сохранена (И.Ф. Фаткуллин и др., 2016).

Противоречивы данные литературы о целесообразности проведения одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения. В некоторых случаях при абдоминальном родоразрешении без проведения миомэктомии больших узлов, локализованных в нижнем сегменте матки, оказывается невозможным извлечение плода. Однако недостаточно освещены данные о безопасности проведения данной процедуры во время кесарева сечения, а также недостаточно информации о влиянии препаратов прогестерона, используемых в терапии угрозы прерывания беременности, на состояние миоматозных узлов, что требует дальнейшего исследования (E. Jenabi, 2017).

На основании вышеизложенного были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель работы: Совершенствование тактики ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода у женщин с миомой матки для улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение объема миоматозных узлов в течение беременности у женщин с миомой матки.
2. Оценить влияние препаратов прогестерона, применяемых в терапии угрозы прерывания беременности, на размеры миоматозных узлов.
3. Изучить влияние одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения на объем интраоперационной кровопотери, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации.
4. Исследовать пролиферативную активность гладкомышечных клеток, среднюю клеточность и концентрацию рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки.
5. Изучить особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией.

Научная новизна исследования

Впервые выявлена пролиферативная активность, средняя клеточность и концентрация рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки. Оценено влияние препаратов прогестерона, применяемых в терапии угрозы прерывания беременности, на состояние миоматозных узлов. Изучены особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией.

Научно-практическая значимость

Выявлены клинко-патогенетические особенности миомы матки во время беременности, пролиферативная активность, средняя клеточность и концентрации рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов на момент родоразрешения, исследование влияния одномоментной миомэктомии во время кесарева сечения на объем интраоперационной кровопотери, длительность операции, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации, изучены особенности грудного вскармливания детей женщинами с миомой матки, а также проведена оценка отдаленных результатов оперативного лечения миомы матки во время кесарева сечения, что позволило разработать комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества медицинской помощи женщинам с миомой матки во время беременности, родоразрешения и в послеродовом периоде.

Апробация результатов. Результаты исследования доложены на: IX Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Якты-куль, 2013); 78-ой Российской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2013); 81-ой Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической

медицины» (Уфа, 2016); научно-практической конференции с международным участием "Молодые учёные - от технологий XXI века к практическому здравоохранению" (Самара, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Положения, выносимые на защиту:

1. Миоматозные узлы могут увеличиваться в размерах в течение беременности. Наиболее интенсивный рост отмечается в первом триместре беременности.
2. Прием препаратов прогестерона показан для терапии угрозы прерывания беременности у женщин с миомой матки и не влияет на объем миоматозных узлов.
3. Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения является относительно безопасным вмешательством и значимо не влияет на объем кровопотери, течение послеоперационного периода и длительность госпитализации. Факторами, увеличивающими риск кровопотери во время кесарева сечения с одномоментной миомэктомией, являются большой объем миоматозных узлов и множественная миома матки.
4. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов яичников, пролиферативная активность гладкомышечных клеток и средняя клеточность в ткани миомы матки на поздних сроках гестации ниже, чем вне беременности.
5. Женщины с миомой матки реже кормят детей грудью, длительность периода грудного вскармливания у данной группы женщин короче, чем в основной популяции.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав собственных исследований и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 161 источник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 260 беременных женщин с миомой матки в возрасте от 22 до 47 лет, которым была произведена одномоментная миомэктомия во время родоразрешения путем операции кесарева сечения. Критериями включения в исследование были:

- одноплодная беременность,
- хотя бы один миоматозный узел диаметром более 1 см,
- наличие в обменной карте данных УЗИ-скрининга за 1, 2 и 3 триместры беременности с описанием миоматозных узлов,
- родоразрешение путем кесарева сечения, позволяющее оценить размер миоматозных узлов интраоперационно.

Ближайшие и отдаленные результаты прослежены с 2010 по 2016 гг.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Беременные были разделены на клинические группы. В первую клиническую группу были включены 107 пациенток, которым была произведена миомэктомия во время кесарева сечения за период с 2010 по 2016 годы, принимавшие препараты прогестерона в течение беременности. Во вторую клиническую группу были включены 153 пациентки, которым была произведена миомэктомия во время кесарева сечения с 2010 по 2016 год, не принимавшие препараты прогестерона. В контрольную группу 1 были включены 30 пациенток с миомой матки репродуктивного возраста, которым была произведена консервативная миомэктомия, либо гистерэктомия по различным показаниям. В контрольную группу 2 были включены 90 женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, не имеющих гинекологических заболеваний. В контрольную группу 3 были включены 96 женщин, родоразрешившихся через естественные родовые пути.



Рисунок 1 - Основные этапы и содержание исследования

Отбор пациенток проводился амбулаторно, всем беременным было проведено стандартное клиническое обследование. При сроке гестации до 12 недель

и отсутствии показаний к экстренной госпитализации амбулаторно проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности.

Клинические и лабораторные методы исследования включали стандартное гинекологическое обследование, а также обследование с помощью лабораторных биохимических, микробиологических, функциональных и морфологических методов, а также ультразвуковой метод исследования. Дополнительно использовался также метод анкетирования для получения информации о грудном вскармливании.

Ультразвуковое исследование производилось в скрининговые сроки, а также по мере необходимости с использованием датчиков в режиме двухмерной визуализации трансабдоминального сканирования частотой 2-6 МГц и трансвагинального сканирования частотой 4-9 МГц. Необходимость использования обоих методов исследования определялась несколькими факторами. При размере матки более 13 недель беременности зона возможной трансвагинальной визуализации ограничивалась, в связи, с чем трансабдоминальный осмотр являлся предпочтительным.

Во время ультразвукового исследования оценивались локализация плаценты (по передней или задней стенке матки), характеристики миоматозных узлов, такие как локализация (субсерозные, интрамуральные, субмукозные), топография (по передней стенке, в дне матки, по задней стенке). Для женщин с множественной миомой матки, каждый узел был оценен отдельно. Средний размер миоматозного узла оценивался по формуле: $\text{Объем} = \pi/6 * (\text{длина в см}) * (\text{ширина в см}) * (\text{переднезадний размер в см})$. Оценивались изменения в объеме миоматозных узлов в течение беременности. Изменения в объеме узла подсчитывались как разница между текущим и предыдущим измерением, выраженная в кубических сантиметрах.

Для гистологических методов использовали миоматозные узлы, удаленные при миомэктомии во время кесарева сечения у беременных с миомой матки и узлы, удаленные во время консервативной миомэктомии либо гистерэктомии у небеременных женщин репродуктивного возраста в первую фазу менструального цикла. Исследуемый материал (фрагменты удаленных узлов) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, заливали в парафин. Проводился иммуногистохимический анализ биопсированных тканей миоматозных узлов с целью выявления концентрации и распределения рецепторов стероидных гормонов, индекса пролиферативной активности исследуемых тканей.

Методика: Биопсированный материал был помещен в 10% нейтральный забуференный формалин немедленно после взятия. Кусочки тканей размером не более 2 см² и не более 4 мм толщиной фиксированы в 10% нейтральном забуференном формалине. Не позднее чем через 2 суток после фиксации, материал проводился в изопропиловом спирте в вакуумном процессоре Sakura и был заключен в парафиновые блоки. Приготовлены срезы толщиной 4 мкм, которые монтировались на позитивно заряженные стёкла (Super Frost Plus, Thermo Fisher Scientific). Окраска гематоксилином и эозином производилась по стандартной методике. Иммуноокрашивание производилось в иммуностейнере Benchmark Ultra (Ventana, Roche) с

использованием антител к рецепторам эстрогена (Confirm Estrogen Receptor, клон SP1, Ventana), рецепторам прогестерона (Confirm Progesterone Receptor, клон 1E2, Ventana), кроличьих моноклональных антител к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) и системы детекции ultra VIEW Universal DAB Detection Kit (Ventana, Roche) в соответствии с инструкциями производителя.

Пролиферативный статус гладкомышечных клеток миомы оценивался путем измерения процента ядер, позитивно окрашенных антителами к белку Ki-67 - так называемый индекс пролиферации в иммуногистохимии VENTANA Bench Mark XT. Моноклональные антитела к белку Ki-67 (CONFIRM anti-Ki-67 Ventana) связываются с ядерным антигеном, который экспрессируется на всех стадиях клеточного цикла, кроме G⁰. Результат окрашивания получали путем оценки распределения окрашенных ядер в мышечных клетках в 10 случайных полях зрения, конечный результат выражен в %. Ткани были просмотрены двумя специалистами. Рецепторы эстрадиола и прогестерона идентифицированы с помощью моноклональных антител (Confirm Estrogen Receptor, клон SP1, Ventana; Confirm Progesterone Receptor, клон 1E2, Ventana). Для каждого случая подготовлен негативный контроль, который обработан и инкубирован мышиными антителами IgG вместо антител к рецепторам половых стероидных гормонов. Количественная оценка распределения рецепторов произведена с помощью микроскопа NIKON. Все образцы просмотрены с использованием объектива с увеличением 60x10 (количество просмотренных полей зрения 20, каждое из которых соответствует площади 10мкм²). Для каждого случая произведен подсчет позитивно- и негативно-окрашенных ядер и пересчет среднего показателя на 1000 клеток.

Анализ и статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием стандартных компьютерных программ. Все полученные данные анализировались на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel – 2010, Statistica 6.0.

Все данные исследованных пациенток были внесены в единую базу данных и зашифрованы. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0.

Были проанализированы количественные и качественные параметры. Для каждого из количественных параметров были рассчитаны следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), медиана (Me), ошибка среднего (m). В рамках параметрической статистики данные записывались как $M \pm m$ (где M – среднее по выборке, m – стандартное отклонение), Me (медиана).

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы статистики (U-критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп и не предполагают нормального распределения параметров.

Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Построение прогностических моделей производилось с использованием метода многофакторной логистической регрессии с построением ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были обследованы и выбраны для участия в исследовании 260 беременных женщин с миомой матки, имеющих показания для оперативного родоразрешения.

Средний возраст пациенток в данном исследовании составил 33,2 г.

Нами был проведен анализ анамнеза, менструальной и генеративной функции, паритета беременных женщин в исследуемых группах с целью уточнения тактики ведения беременности и родоразрешения, а также расчета перинатального риска.

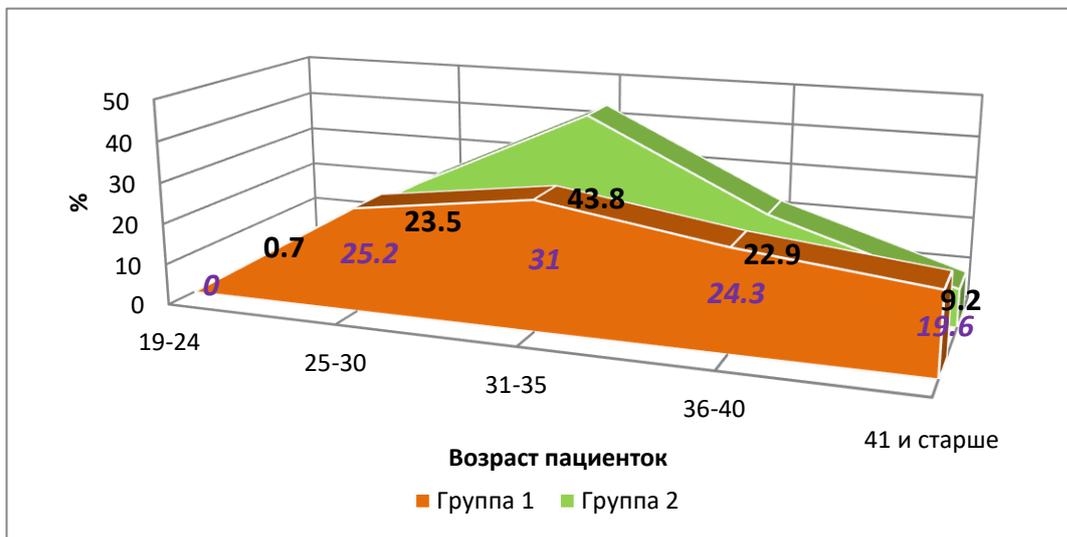


Рисунок 2 - Распределение исследуемых беременных по возрасту

У 183 женщин (70%) выявлена экстрагенитальная патология, причем у некоторых пациенток встречалось сочетание нескольких заболеваний различных систем органов. Наиболее часто встречалась эндокринная патология (ожирение I – III степени у 27,7 %, патология щитовидной железы у 2%, сахарный диабет – 0,8%), анемия 1-2 степени у 22,3% женщин, миопия различной степени тяжести у 16,2% .

Обращает на себя внимание факт, что 192 (73,8%) обследованных женщин не знали о наличии у них миоматозных узлов и лишь 68 (26,2%) пациенток знали о своем заболевании до наступления данной беременности.

Среди обследованных беременных с миомой матки 43(16,5%) женщины имели множественные миоматозные узлы, остальные 217 (83,5%) женщин – по 1-2 миоматозных узла (таблица 1). Размеры узлов варьировали от 1 см до 19 см в диаметре.

Таблица 1 - Количество миоматозных узлов у женщин исследуемых групп

Группы	Количество миоматозных узлов			
	Единичные		Множественные	
	Абс	%	Абс	%
Группа 1 (n=107)	89	83,2	18	16,8
Группа 2 (n=153)	128	83,7	25	16,3
Всего (n=260)	217	83,5	43	16,5

Проведенный клинический анализ показал, что в настоящее время отмечается тенденция к отложенному деторождению и увеличению среднего возраста первородящих, а также омоложение контингента женщин, страдающих миомой матки. Отмечена высокая частота экстрагенитальной патологии среди пациенток, страдающих миомой матки, в особенности ожирения и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также высокая частота гинекологической патологии, в основном воспалительных заболеваний и гиперпластических процессов. Вышеперечисленные заболевания могут являться факторами, способствующими развитию миомы матки. Большинство обследованных женщин не наблюдались регулярно у акушера-гинеколога до наступления данной беременности, о чем говорит факт выявления миомы матки у большинства обследованных лишь в течение беременности, соответственно прегравидарная подготовка среди данного контингента женщин не проводилась.

Оценка изменения объема миоматозных узлов в течение гестации у больных с миомой матки

Всего у 260 обследованных женщин было оценено 506 миоматозных узлов, из них в группе 1 оценено 205 узлов, в группе 2 - 301 узел. Некроз миоматозных узлов не был зафиксирован ни в одном из случаев.

Первое скрининговое ультразвуковое исследование было проведено беременным с миомой матки в срок $11,6 \pm 0,5$ недель, второе – в срок $20,4 \pm 0,4$ недель, третье исследование проведено на сроке $31,6 \pm 0,3$ недель гестации.

В группе 1 средний диаметр миоматозных узлов оказался $3,43 \pm 1,4$ см во время первого скрининга, $3,8 \pm 1,8$ см во время второго скрининга и $4,1 \pm 2,2$ см на третьем скрининге. В группе 2 средний диаметр узлов составил $3,2 \pm 1,6$ см см; $3,7 \pm 1,9$ см и $3,9 \pm 2,1$ см соответственно.

Если считать критерием увеличения объема миомы рост узла на 10% и более, то в группе 1 выросли между первым и вторым триместрами беременности 142 (69,3%) узлов, а 63 (30,7%) узлов остались без изменения или уменьшились. В группе 2 в данный период 199 (66,1%) миоматозных узлов увеличили свой объем и 102 (33,9%) миомы остались без изменений, либо уменьшились. Количество выросших узлов оказалось существенно меньше за период между вторым и третьим

триместрами в обеих группах, составив 107 (52,2%) и 148 (49,2%) соответственно (таблица 2).

Таблица 2 - Изменения объема миоматозных узлов в течение беременности в исследуемых группах

	количество узлов, увеличивших объем, n(%)	
	Группа 1	Группа 2
Между 1 и 2 триместрами беременности	142 (69,3%)	199 (66,1%)
Между 2 и 3 триместрами беременности	107 (52,2%)	148 (49,2%)
	U=47,5; p=0,84	

Однако, необходимо отметить, что миоматозные узлы в течение беременности не увеличивались более, чем на 20% от своего первоначального объема. Статистический анализ не выявил значимых различий в динамике роста миоматозных узлов между исследуемыми группами, а также внутри групп при сравнении среднего размера миоматозных узлов на первом и третьем скрининговом УЗИ.

Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения. Характеристика удаленных миоматозных узлов

В группе 1 из 107 женщин 102 (95,3 %) были родоразрешены на доношенных сроках беременности, 38-40 недель. У 5 (4,7%) женщин родоразрешение произошло преждевременно в связи с отслойкой нормально расположенной плаценты, преждевременным излитием околоплодных вод, однако срок гестации в данных случаях составлял 35-37 недель, что не сказалось значимо на состоянии новорожденных. Плановое родоразрешение было произведено в сроки 38-40 недель у 78 (72,9%) женщин, экстренное у 29 (27,1 %).

Показаниями для оперативного родоразрешения в данной группе оказались: рубец на матке после предыдущего кесарева сечения 24 (22,7%), экстрагенитальная патология у 7 (6,8 %), патологическое предлежание плода у 5 (4,7%), множественная миома матки у 4(3,7%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, острая гипоксия плода по 1 случаю (0,9%), у 64 (59,8 %) женщин были сочетанные показания для оперативного родоразрешения.

В группе 2 на доношенных сроках беременности родоразрешены 141 (92,2%) женщин, на сроках гестации 35-37 недель родоразрешены 9 (5,9%) беременных с миомой матки. При этом плановое кесарево сечение произведено в 115 (75,2%) случаях, экстренная операция - в 38 (24,8%) случаях.

Показания для оперативного родоразрешения в данной группе были следующими: рубец на матке после предыдущего кесарева сечения 37 (24,2%), патологическое предлежание плода у 14 (9,2%), экстрагенитальная патология у 8 (5,2 %), преэклампсия, острая гипоксия плода по 2 случая (1,3%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, амниотический тяж в сочетании с

трехкратным обвитием пуповины вокруг шеи плода по 1 случаю (0,65%), у 79 (51,6 %) женщин были сочетанные показания для оперативного родоразрешения.

В результате одномоментных миомэктомий при кесаревом сечении удалено 503 миоматозных узла, 186 у женщин группы 1 и 317 у женщин группы 2.

В группе 1 удаленные в ходе операций миоматозные узлы в 153 (82,2 %) случаев оказались субсерозными, в 31 (16,7) % случаев – интерстициальными, в 2 случаях удалены субмукозные узлы, локализовавшиеся вблизи разреза на матке (таблица 11). В данной группе основная масса узлов была локализована по передней стенке матки - 100 (53,8%), другие локализации встречались реже: в дне матки находились 26 (14%) узлов, по задней стенке 41 (22,2%) узлов. В нижнем сегменте было обнаружено 19 (10%) миоматозных узлов.

В группе 2 субсерозные миоматозные узлы удалены в 270 (85,2%) случаях, интерстициальные - в 43 (13,7%) случаев, 4 удаленных узла оказались субмукозными. В данной группе по передней стенке матки локализовались 155 (48,9%) узлов, по задней стенке - 67 (21,1%), в дне матки - 51 (16,1%) узлов, а также 44 (13,9%) узлов были локализованы в нижнем сегменте матки.

Размеры миоматозных узлов, удаленных в ходе оперативных вмешательств, варьировали от нескольких миллиметров до 18 см в диаметре. Средний размер узлов составил $3,13 \pm 2,4$ см для первой группы, $2,9 \pm 2,6$ см для второй группы. По итогам статистической обработки данных различия в размерах миоматозных узлов между исследуемыми группами оказались статистически не значимыми. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что прием препаратов прогестерона не влияет на характеристики миоматозных узлов при родоразрешении.

Оценка интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией

В ходе каждой операции кесарева сечения с одномоментной миомэктомией производился учет интраоперационной кровопотери (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная оценка кровопотери в исследуемых группах

	Группа 1, N=107	Группа 2, N=153	Контрольная группа 2, N=96
Средняя кровопотеря, М±m мл	702±137	689±118	670±128
Минимальная кровопотеря, мл	450	500	400
Максимальная кровопотеря, мл	1500	1500	1200
Частота кровопотери более 1000 мл	5 (4,7%)	6 (3,9%)	2 (2,1%)
	$\chi^2=4,21$ $p=0,3785$		

При операциях кесарева сечения с одномоментной миомэктомией кровопотеря составляла от 450 мл до 1500 мл для группы 1, от 500 до 1500 мл для группы 2.

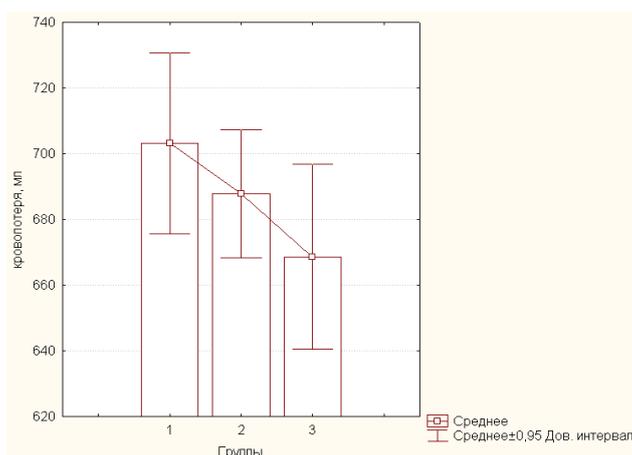


Рисунок 3 - Сравнительная оценка кровопотери в исследуемых группах

В среднем интраоперационная кровопотеря составляла 702 ± 137 мл в группе 1, 689 ± 118 мл в группе 2 (таблица 3, рисунок 3). Частота кровопотери более 100 мл составила 5 (4,7%) случаев в группе 1, 6 (3,9%) случаев в группе 2. В контрольной группе 2, включавшей 96 женщин без миомы матки, родоразрешенных путем кесарева сечения, показатели кровопотери колебались от 400 мл до 1200 мл, в среднем составив 670 ± 128 мл, с частотой кровопотери более 1000 мл равной 2 (2,1%).

Статистический анализ показал, что различия между группами не являются значимыми, однако кровопотеря более 1000 мл в два раза чаще случалась в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной. При объединении всех женщин с миомой матки в единую группу и сравнении показателей кровопотери при кесаревом сечении с одномоментной миомэктомией с аналогичными показателями контрольной группы женщин без миомы матки, родоразрешенных оперативно, также значимых статистических различий выявлено не было, при этом в группе женщин с миомой матки кровопотеря, превышающая 1000 мл отмечалась в два раза чаще, чем в группе контроля.

Для выявления независимых предикторов интраоперационной кровопотери более 1000 мл был проведен многофакторный регрессионный анализ. В уравнение логистической регрессии были включены 18 клинических предикторов большой интраоперационной кровопотери, среди которых возраст, масса тела, паритет, наличие экстрагенитальной патологии, осложнения беременности, применение ВРТ, размер, локализация миоматозных узлов, их количество и расположение в толще миометрия, антропометрические показатели рожденных детей, прием препаратов прогестерона во время беременности.

Состоятельность полученных моделей проверялась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics) и вычисления AUC (Area Under Curve) – численный показатель под ROC кривой, значения которого в диапазоне 0,6-0,7 считались средним, 0,7-0,8 - хорошим, 0,8-0,9 - очень хорошим результатом. Из всех полученных моделей была выбрана наиболее значимая модель оценки риска интраоперационной кровопотери объемом более 1000 мл (таблица 4, рисунок 4).

Таблица 4 - Оценка риска интраоперационной кровопотери

Предиктор	F
Размер узлов менее 5 см	-1,9535
Множественная миома матки	0,4168
$\chi^2= 19,476$ $p=0,0001$ $AUC=0,758\pm 0,0791$	

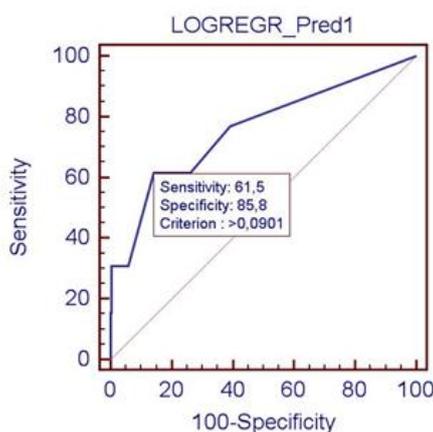


Рисунок 4 - Прогностическая модель для диагностики риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл

Модель оценки риска интраоперационной кровопотери более 1000 мл включала в себя такие факторы как размер миоматозных узлов менее 5 см и множественную миому матки.

Данная модель оказалась статистически значима и обладала хорошей прогностической ценностью ($\chi^2= 19,476$ $p=0,0001$ $AUC=0,758\pm 0,0791$). Размер миоматозных узлов менее 5 см в ходе статистического анализа был расценен как протективный фактор в отношении интраоперационной кровопотери ($OR=0,1418$; CI 0,0413-0,4861; $p=0,0019$), а наличие множественной миомы матки – как фактор риска высокой кровопотери во время кесарева сечения с одномоментной миомэктомией ($OR=1,5171$; CI 1,09-2,1117; $p=0,0135$).

Оценка течения послеоперационного периода у женщин с миомой матки после кесарева сечения с одномоментной миомэктомией

Длительность госпитализации составляла от 4 до 7 суток, в среднем составив в среднем $5,9\pm 0,95$ дней. При этом длительность госпитализации женщин контрольной группы 2, не имеющих гинекологических заболеваний, перенесших абдоминальное родоразрешение по различным показаниям, составляла от 3 до 6 суток, в среднем составив в среднем $5,4\pm 0,85$. Статистически значимых различий между группами по длительности госпитализации не выявлено.

При оценке показателей гемоглобина в исследуемых группах выявлено, что во время беременности у 58 (22,3%) женщин с миомой матки отмечалась анемия I-II

степени, при этом до операции средние значения гемоглобина составляли $115 \pm 9,8$ г/л, а при выписке - $112 \pm 10,2$ г/л.

В контрольной группе, включавшей женщин без гинекологических заболеваний, родоразрешенных путем кесарева сечения, выявлено, что во время беременности анемией I-II степени страдали 33 (34,4%) женщин, что статистически значительно превышает сходные показатели в группе беременных с миомой матки. Показатели гемоглобина до операции в данной группе составляли $115,5 \pm 11,4$ г/л, а перед выпиской - $111 \pm 12,3$ г/л. Статистически значимых различий по данному показателю между группами не выявлено.

Оценка пролиферативной активности и экспрессии половых стероидных гормонов в тканях миомы матки

С помощью гистологического и иммуногистохимического методов были определены средняя клеточность, экспрессия рецепторов стероидных гормонов, а также индекс пролиферативной активности в тканях миомы матки беременных женщин и в тканях миоматозных узлов небеременных женщин, которым была произведена консервативная миомэктомия или гистерэктомия по показаниям.

При оценке пролиферативной активности в ткани миомы матки у женщин, принимавших препараты прогестерона во время беременности и у женщин, не имевших угрозы прерывания беременности и не получавших гормональную терапию, не было найдено статистически значимых отличий.

Индекс пролиферативной активности в исследованном материале варьировал от 2% до 5%, в среднем составив $3,5 \pm 0,527\%$ у женщин, принимавших препараты прогестерона (группа 1); $3,2 \pm 0,768\%$ у женщин группы 2, не принимавших гормональные препараты во время беременности (таблица 5, рисунок 5). При сравнении индекса пролиферативной активности в тканях миоматозных узлов вне и во время беременности выявлено, что индекс пролиферативной активности оказался статистически значимо выше в тканях миоматозных узлов небеременных женщин, биопсия которых произведена в пролиферативную фазу менструального цикла (контрольная группа 1), данный показатель составил в среднем $5,1 \pm 2,234$ (таблица 6). Необходимо отметить, что во всех исследованных группах индекс пролиферативной активности не превышал 8%. Показатели индекса пролиферативной активности ниже 10% оцениваются как низкие.

Таблица 5 - Оценка индекса пролиферативной активности тканей миомы матки в исследованных группах

	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=153)
M±m	$3,5 \pm 0,527$	$3,2 \pm 0,768$
Me	3,5	3,0
	U=47,5; p=0,84	

Таблица 6 - Оценка индекса пролиферативной активности у беременных и небеременных женщин

	Беременные с миомой матки, (N=260)	Контрольная группа I (N= 30)
M±m	3,4±0,482	5,1±2,234
Me	3,5	5,0
	U=2,156; p=0,031	

После рандомизации методом случайных чисел было выбрано 30 биоптатов тканей миоматозных узлов беременных женщин с миомой матки для оценки экспрессии рецепторов стероидных гормонов в сравнении с контрольной группой, включающей небеременных женщин с миомой матки.

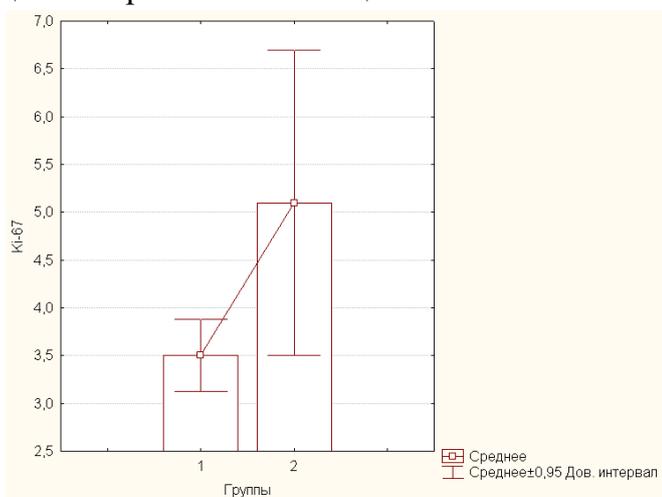


Рисунок 5 - Оценка индекса пролиферативной активности гладкомышечных клеток миомы матки у беременных и небеременных женщин

Было выявлено, что в тканях миоматозных узлов небеременных женщин экспрессия рецепторов стероидных гормонов более высока.

Ткани миомы матки на момент родоразрешения оказались менее чувствительными к воздействию половых стероидных гормонов, чем ткани миоматозных узлов вне беременности (таблица 7).

Средняя клеточность на одно поле зрения в биоптатах миоматозных узлов контрольной группы 1 оказалась статистически значимо больше, чем в группе беременных женщин с миомой матки (таблица 7). То есть миоматозные узлы беременных женщин на поздних сроках беременности содержат больше экстрацеллюлярного матрикса, чем миоматозные узлы вне беременности в пролиферативной фазе менструального цикла.

Таблица 7 - Сравнительная оценка экспрессии рецепторов половых гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности

	Экспрессия ER		Экспрессия PR		Средняя клеточность на 1 поле зрения	
	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I	Беременные с миомой матки, N=30	Контрольная группа I
M±m	0,40±0,287	1,035±0,32	0,719±0,398	1,229±0,327	128,4±7,749	137,6±2,234
Me	0,56	1,075	0,69	1,2	127,5	139,0
	U=3,104; p=0,002		U=2,611; p=0,009		U=2,6; p=0,009	

Особенности грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения

Было проведено анкетирование среди женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения, женщин, не имевших гинекологической патологии и родоразрешенных путем кесарева сечения, а также женщин после естественных родов на предмет характера и особенностей вскармливания детей. Анкеты содержали вопросы о длительности и особенностях грудного вскармливания, длительности лактационной аменореи, причинах отказа от грудного вскармливания, а также вопросы об удовлетворенности матерей доступной информацией о грудном вскармливании.

Таблица 8 - Длительность грудного вскармливания в исследуемых группах

	≤ 3 мес	3-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	≥ 24 мес
Женщины с миомой матки, N=239	57 (23,8%)*	23 (9,6%)	-	159 (66,5%)	-
Контрольная группа 2, N=90	9 (10%)	15 (16,7%)	9 (10%)	57 (63,3%)	-
Контрольная группа 3, N=96	3 (3,1%)	12 (12,5%)	3 (3,1%)	75 (78,1%)*	6 (6,3%)

Символом * отмечены статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$.

Родоразрешение женщин и вскармливание новорожденных осуществлялось в соответствии с современными перинатальными технологиями во всех исследованных группах. Первое прикладывание новорожденных к груди осуществлялось в условиях операционной или родзала, а в дальнейшем было организовано совместное пребывание матери и новорожденного и вскармливание по требованию.

В результате анкетирования матерей по вопросам грудного вскармливания были получены следующие данные: в группе женщин с миомой матки грудью кормили детей 239 (92%) матерей. В данной группе в 72,8% случаев вскармливание было исключительно грудное до 6 месяцев жизни ребенка, а длительность грудного вскармливания в 159 (66,5%) случаев составляла от 12 до 24 месяцев. В контрольной группе 2 грудью кормили своих детей 90 (93,8%) матерей. В 66 (73,3%) случаев вскармливание было исключительно грудным до 6 месяцев жизни ребенка, а также 57 (63,3%) женщин кормили грудью от 12 до 24 месяцев. В контрольной группе 3, включавшей женщин после естественных родов, 96 (97%) матерей кормили детей грудью, в 78 (81,2 %) случаев вскармливание было исключительно грудным до 6-месячного возраста ребенка, а длительность грудного вскармливания в 75 (78,1%) случаев составляла 12-24 месяца. Выявлено, что в данной группе 6 (6,3 %) женщин кормили детей грудью более 2 лет (таблица 8).

В группе женщин без миомы матки, родоразрешившихся естественным путем, оказался достоверно выше процент матерей, кормивших детей более 12 месяцев, а в группе женщин с миомой матки статистически достоверно больше женщин прекратили грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка.

В группе женщин с миомой матки отказалась от грудного вскармливания 21 женщина, завершили грудное вскармливание до года ребенка 79 женщин. Самой распространенной причиной в 70 (70%) случаев оказалось отсутствие молока или его недостаточное количество, по мнению матерей. Также 18 (18%) женщин завершили вскармливание в связи с выходом на работу, а 12 (12%) женщин ответили, что завершили вскармливание в связи с приемом антибактериальных препаратов (рисунок 6).

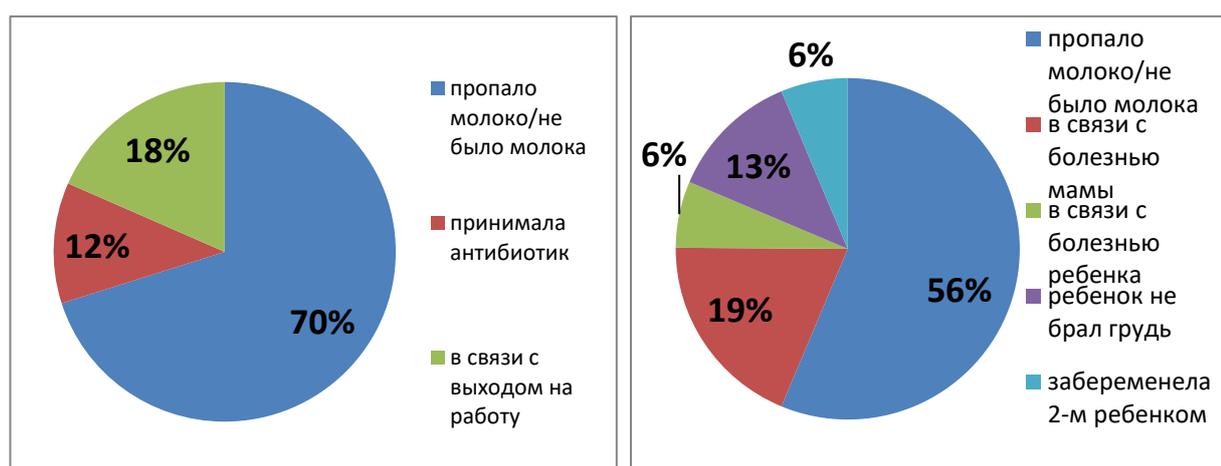


Рисунок 6 - Причины отказа от грудного вскармливания у женщин с миомой матки и без гинекологической патологии после абдоминального родоразрешения

Среди женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения и не имеющих гинекологических заболеваний, самой частой причиной раннего отказа от грудного вскармливания названа нехватка или отсутствие молока 22 (57%), также были названы такие причины как болезнь или госпитализация матери - 7 (19%), отказ

ребенка брать грудь - 6 (12%), болезнь ребенка - 2 (6%), новая беременность - 2 (6%) (рисунок 6).

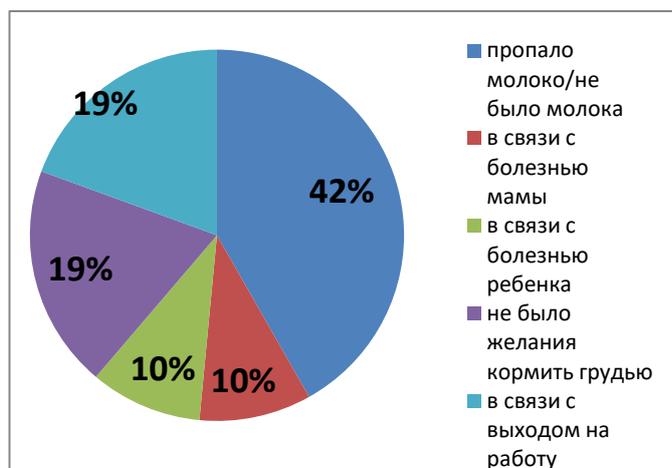


Рисунок 7 - Причины отказа от грудного вскармливания у женщин после естественных родов

Анкетирование женщин, родоразрешенных путем естественных родов, самой частой причиной раннего отказа от грудного вскармливания оказалось также отсутствие либо нехватка грудного молока - 9 (42%), по 4 (19%) женщины назвали причиной выход на работу и нежелание далее кормить грудью, по 2 (6%) человека назвали причиной отказа болезнь матери или ребенка (рисунок 7). При анализе длительности лактационной аменореи в исследованных группах выявлено, что в группе женщин с миомой матки у 86 (33,1%) женщин длительность аменореи не превышала 3 месяцев, от 3 месяцев до полугода длилась аменорея у 7 (2,7%) женщин, от 6 месяцев до 1 года - у 86 (33,1%), а у 81 (31,2%) женщины менструальная функция восстановилась более чем через год после родоразрешения (таблица 9).

Таблица 9 - Длительность лактационной аменореи у женщин исследованных групп

	1-3 мес	3-6 мес	6-12 мес	≥12-24 мес
Женщины с миомой матки, N=260	86 (33,1%)	7 (2,7%)	86 (33,1%)	81 (31,2%)
Контрольная группа 2, N=96	18 (18,8%)	15 (15,6%)	33 (34,4%)	30 (31,3%)
Контрольная группа 3, N=99	18 (18,2%)	18 (18,2%)	25 (25,2%)	37 (37,4%)

В группе женщин без гинекологической патологии, родоразрешенных путем кесарева сечения, у 18 (18,8%) женщин аменорея длилась менее 3 месяцев, у 15 (15,6%) женщин ее длительность составила от 3 до 6 месяцев, до года длилась лактационная аменорея у 33 (34,4%) женщин, более года - у 30 (31,3%) пациенток (таблица 9). После естественных родов ранее 3 месяцев восстановился менструальный цикл у 18 (18,2%) пациенток, до 6 месяцев длилась аменорея у 18 (18,2%), у 25 (25,2%) женщин лактационная аменорея длилась от 6 месяцев до 1 года,

а у 37 (37,4%) женщин менструальный цикл восстановился спустя год и более после естественного родоразрешения (таблица 9). В исследованных нами группах период лактационной аменореи был статистически значимо короче у женщин с миомой матки, перенесших абдоминальное родоразрешение, тогда как у большинства женщин без миомы матки аменорея сохранялась более 6 месяцев жизни ребенка.

Выводы

1. В течение беременности более половины миоматозных узлов увеличиваются в объеме, причем темпы роста оказались наибольшими в первой половине гестации, в сроки до 20 недель.

2. Препараты прогестерона, которые применяются в терапии угрозы прерывания беременности, статистически значимо не влияют на объем миоматозных узлов в течение гестации и должны назначаться при условии наличия симптомов угрожающего аборта.

3. Одномоментная миомэктомия во время кесарева сечения не оказывает статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери, длительность госпитализации и показатели до- и послеоперационного уровня гемоглобина, однако кровопотеря более 1000 мл встречается при данном виде вмешательств чаще, чем при абдоминальном родоразрешении у женщин без миомы матки. Факторами риска интраоперационного кровотечения при миоме матки являются множественные миоматозные узлы, а также размер узлов более 5 см.

4. Установлено, что пролиферативная активность гладкомышечных клеток миомы матки во время беременности достоверно ниже, чем в пролиферативную фазу менструального цикла, однако в обоих случаях данный показатель не превышает 10%, что можно интерпретировать как низкий уровень пролиферативной активности. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов яичников в ткани миоматозных узлов на момент родоразрешения также оказалась достоверно ниже, чем в пролиферативной фазе менструального цикла небеременных женщин.

5. Женщины с миомой матки после абдоминального родоразрешения реже кормят детей грудью, чаще завершают грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка. В целом, в данной группе женщин длительность грудного вскармливания достоверно меньше, чем у женщин контрольных групп, а менструальная функция у них восстанавливается раньше, что может способствовать сокращению интергенетического интервала и увеличивать перинатальный риск в течение последующей беременности.

Практические рекомендации

1. Наличие миоматозных узлов любого размера не является показанием для прерывания беременности.

2. Беременным с миомой матки при возникновении симптомов угрозы прерывания беременности показано назначение микронизированного прогестерона в дозе до 400 мг в сутки, либо дидрогестерона в дозе 20-30 мг в сутки.

3. При наличии сочетанных показаний для абдоминального родоразрешения показана одномоментная миомэктомия. При наличии множественной миомы матки, а также узлов диаметром более 5 см риск кровотечения во время операции возрастает, что требует наличия условий для интраоперационной гемотрансфузии и аппаратной реинфузии крови. Женщинам с данными факторами риска возможно проведение аутоплазмодонорства в III триместре беременности.

4. При абдоминальном родоразрешении с одномоментной миомэктомией желательна удалять максимально возможное количество миоматозных узлов для профилактики повторных оперативных вмешательств по поводу миомы матки. Интраоперационно необходимо проводить профилактику спаечной болезни брюшины.

5. Женщинам с миомой матки, в том числе после абдоминального родоразрешения с одномоментной миомэктомией, необходимо рекомендовать как можно более длительное грудное вскармливание с целью продления периода лактационной аменореи и профилактики пролиферативных заболеваний репродуктивной системы. Рекомендуемый интергенетический интервал - 24+9 месяцев.

Список публикаций по теме работы

1. Тюрина, А.А. Миома матки и беременность / А.А. Тюрина // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 76-й Российской научной конференции студентов и молодых ученых. – Уфа, 2011. – С. 187-188.

2. Ящук, А.Г. Течение беременности и родоразрешение у женщин с миомой матки / А.Г. Ящук, А.А. Тюрина // НАУЧНЫЙ ПРОРЫВ-2011: материалы 10-й юбилейной Республиканской конференции ученых РБ с международным участием, посвященной Году укрепления межнационального согласия, Дню Республики. – Уфа, 2011. - С. 64-65.

3. Тюрина, А.А. Миомэктомия во время кесарева сечения / А.А. Тюрина, А.Г. Ящук // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-й Российской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ. – Уфа, 2012. – С. 206-207.

4. Среднестатистические показатели, характеризующие течение и исход беременности у женщин с миомой матки / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, З.Р. Шевченко, Н.Б. Перфильева, А.А. Тюрина // Мать и дитя: материалы 13 Российского форума. – М., 2012. – С. 211.

5. Тюрина, А.А. Оперативное родоразрешение у женщин с миомой матки / А.А. Тюрина // Вестник Башкирского Государственного Медицинского Университета. – 2013. - № 1 (приложение). – С. 862-866.

6. Опыт применения микронизированного прогестерона в терапии угрозы прерывания у беременных с миомой матки / А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, Я.Р. Шевченко, Р.А. Нафтулович, А.А. Тюрина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 5. - С. 92-95.

7. Ящук, А.Г. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне- и во время беременности / А.Г. Ящук, А.А. Тюрина, Р.А. Нафтулович, Ш.М. Хуснутдинов // Практическая медицина. – 2016. - № 1 (93). – С. 101-105.

8. Ящук, А.Г. Оценка влияния приема препаратов микронизированного прогестерона и дидрогестерона на рост миоматозных узлов у беременных с миомой матки / А.Г. Ящук, А.А. Тюрина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - Т. 16, № 4. – С. 50-53.

9. Мурзин, В.Р. Препараты микронизированного прогестерона и дидрогестерона в терапии угрозы прерывания беременности у женщин с миомой матки / В.Р. Мурзин, А.А. Тюрина, А.Г. Ящук // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. - № 4. – С. 704-709.

10. Тюрина, А.А. Оценка изменения объема миоматозных узлов в течение беременности у женщин с миомой матки / А.А. Тюрина, И.И. Мусин // Аспирантские чтения-2016: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые-от технологий XXI века к практическому здравоохранению», 10 октября 2016 г. – Самара, 2016. - С. 140-142.

11. Особенности грудного вскармливания у женщин с миомой матки после абдоминального родоразрешения / А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, А.А. Тюрина [и др.] // Практическая медицина. – 2017. - № 7 (108). – С. 138-142.

Список условных обозначений и сокращений

P	- Уровень статистической значимости
OR (Odds Ratio)	- Относительный риск
95% ДИ	- Доверительный интервал
ROC	- Параметрическая кривая
AUC	- Площадь под дугой
PR	- Рецепторы прогестерона
ER	- Рецепторы эстрогена
аГнРГ	- Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
COMT	- Катехол - О - метилтрансфераза
MPT	- Магнитно-резонансная томография
УЗИ	- Ультразвуковое исследование
ИМТ	- Индекс массы тела
к/с	- Кесарево сечение
ВРТ	- Вспомогательные репродуктивные технологии

Тюрина Алла Алексеевна

**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОРАЗРЕШЕНИЕ И ПОСЛЕРОДОВЫЙ
ПЕРИОД У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 28.03.18 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 032.
Гарнитура «Times New Roman». Отпечатано в типографии