

УДК 618.14-006.36-089.87

DOI: 10.17816/JOWD66132-37

ВЛИЯНИЕ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ РАЗЛИЧНЫХ КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

© Б.Л. Цивьян^{1,2}, Е.Б. Троиц², К.В. Мекошвили², Е.В. Константинова²

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Сестрорецк;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 1. – С. 32–37. doi: 10.17816/JOWD66132-37

Поступила в редакцию: 28.10.2016

Принята к печати: 26.12.2016

■ Целью настоящей работы был анализ клинической эффективности применения различных кровесберегающих технологий при проведении консервативной миомэктомии и их возможного влияния на овариальный резерв у пациенток репродуктивного возраста. Исследование включало 72 пациентки, которым спустя 12 месяцев после операции был проведен анализ уровня АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов по данным УЗИ. Анализ результатов показал, что у $1/3$ пациенток после эмболизации маточных артерий наблюдалось значительное снижение овариального резерва.

■ **Ключевые слова:** миомэктомия; овариальный резерв; эмболизация маточных артерий.

EFFECT ON OVARIAN RESERVE USING VARIOUS TECHNIQUES TO REDUCE BLOOD LOSS FOR MYOMECTOMY

© B.L. Tsivyan^{1,2}, E.B. Troik², K.V. Mekoshvili², E.V. Konstantinova²

¹City Hospital No 40, Sestroretsk, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(1):32-37. doi: 10.17816/JOWD66132-37

Received: 28.10.2016

Accepted: 26.12.2016

■ The aim of this study was to establish clinical effectiveness and impact on ovarian reserve different techniques reducing blood loss, after laparoscopic myomectomy (LM). Research included 72 patients who were estimated the level of Anti-Mullerian, FSH and antral follicle counts by ultrasound 12 months after surgery. The study showed that the patients were carried out UAE revealed decreasing the ovarian reserve.

■ **Keywords:** myomectomy; ovarian reserve; uterine artery embolization.

Введение

Наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы является миома матки. Согласно современным данным, заболеваемость среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 20 до 30 %, и нередко это пациентки, планирующие беременность или страдающие от бесплодия [1, 2]. Наиболее эффективным и оптимальным методом лечения больных с миомой матки, желающих сохранить фертильность, является органосохраняющая операция. На сегодняшний день очевидны преимущества лапароскопической консервативной миомэктомии в сравнении с традиционным доступом [3–6]. Однако в случае больших размеров узла/узлов не всегда пред-

ставляется возможным выполнить вмешательство малоинвазивным доступом или последнее сопровождается значительной кровопотерей и увеличением продолжительности операции.

За последние десятилетия произошел значительный прогресс в разработке и применении различных кровесберегающих технологий. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) была впервые предложена в 1995 г. как один из способов лечения симптомной миомы матки [7]. Ряд исследований показали, что ЭМА является высокоэффективной технологией, приводящей к снижению менструальной кровопотери у 80–90 % больных, а также уменьшению размеров узлов в течение 3–12 месяцев после оперативного лечения [8–15].

В настоящее время ЭМА нашла свое применение и в качестве первого этапа лечения перед проведением консервативной миомэктомии у пациенток с миомой матки больших размеров, что позволяет снизить интраоперационную кровопотерю и риск гистерэктомии. Альтернативным способом уменьшения интраоперационной кровопотери является временное клипирование внутренних подвздошных артерий (ВПА). Однако на сегодняшний день в литературе отсутствуют исследования по оценке отдаленных результатов влияния ишемии, вызванной ЭМА и клипированием ВПА, на овариальный резерв, что делает актуальным изучение данной проблемы.

Материалы и методы

С июня 2013 по июнь 2016 г. на кафедре акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова на базе гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» проведено проспективное когортное исследование, целью которого была оценка безопасности, клинической эффективности и влияния на овариальный резерв (ОР) применения таких кровесберегающих технологий, как ЭМА и клипирование ВПА, при выполнении лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста.

Были проанализированы клинические данные 72 пациенток в возрасте $33,16 \pm 5,17$ года с интрамурально-субсерозной формой миомы матки, размером доминантного узла $9,6 \pm 1,3$ см, желающих сохранить или восстановить репродуктивную функцию. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от методики кровесбережения. В первую группу вошли 22 женщины, которым проводили

временное клипирование ВПА во время операции. Вторую группу составили 20 больных, которым за сутки до вмешательства проводили селективную эмболизацию маточных артерий. Третья группа включала 30 больных, у которых при проведении лапароскопической консервативной миомэктомии использовали вазоконстриктор (0,1 % р-р адреналина). Группы были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу больных, а также характеристикам миомы матки (размер опухоли, количество и локализация узлов). Показанием к оперативному лечению являлось нарушение менструального цикла по типу менометроррагии, приводящее к анемизации больной, привычное невынашивание беременности и бесплодие (при полном клинико-лабораторном обследовании и исключении других причин), болевой синдром при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Основные показания к оперативному лечению в исследуемой группе пациентов представлены в таблице 1.

Для исключения вторичного влияния на овариальный резерв из исследования были исключены пациентки, которым ранее или во время настоящей операции проводили хирургические вмешательства на яичниках. Предоперационное обследование включало оценку анамнестических данных, клинико-лабораторное обследование, УЗИ и МРТ малого таза. Проанализировали следующие показатели интраоперационного периода: длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери при помощи гравиметрической методики и подсчета количества излившейся крови в аспираторе. В послеоперационном периоде провели оценку интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), длительности

Показания к оперативному лечению у больных с миомой матки

Таблица 1

Indications for the surgery in patients with the uterine myoma

Table 1

Клинические проявления миомы матки	Количество наблюдений	%
Первичное бесплодие	17	23,61
Вторичное бесплодие	5	6,9
Привычное невынашивание беременности	6	8,3
Нарушение менструального цикла	27	37,5
Анемия	22	30,55
Быстрый рост узлов	15	20,83
Болевой синдром	8	11,11
Сочетание вышеперечисленных симптомов	42	58,33

и величины лихорадки, а также характера послеоперационных осложнений, продолжительности госпитализации. Оценку овариального резерва проводили через 12 месяцев после оперативного лечения путем определения уровня АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов по ультразвуковому исследованию (УЗИ). УЗИ выполняли в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла на аппарате Elogiq 7. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, пакета статистических программ SAS 9,3. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения показателей применялся t -критерий Стьюдента.

Результаты

Течение операционного периода

Величина кровопотери равнялась 135 ± 57 мл в первой группе. Во второй группе данный показатель составил $127,94 \pm 56,97$ мл. Статистически достоверных различий между двумя группами выявлено не было ($p > 0,05$). Наибольшая величина кровопотери была в третьей группе, она составила $254 \pm 45,18$ мл. Кроме того, в этой группе было отмечено статистически достоверное снижение гемоглобина и гематокрита при сравнении показателей крови в до- и послеоперационном периоде ($p < 0,05$). Ни в одной из исследуемых групп не возникло необходимости в расширении объема оперативного вмешательства до гистерэктомии. Также в третьей группе, в которой в качестве кровесберегающей технологии применяли вазоконстриктор, в 2 (6,6 %) случаях была выполнена конверсия на лапаротомию из-за возникшей значительной кровопотери и технических трудностей при проведении миомэктомии малоинвазивным лапароскопическим доступом. При оценке времени оперативного вмешательства не было получено статистически достоверных различий между первой и третьей группами больных, оно составило $140,31 \pm 32,88$ и $146,42 \pm 12$ мин соответственно ($p > 0,05$). Наименьшее время оперативного вмешательства было зафиксировано во второй группе больных, где оно равнялось $117 \pm 27,10$ мин.

Течение раннего послеоперационного периода

Оценка боли по шкале ВАШ показала $3,5 \pm 0,9$ балла в первой группе, $4,3 \pm 1,1$ бал-

ла у пациенток во второй и $3,7 \pm 1,2$ балла в третьей группах. Длительность применения анальгетиков составила $3,2 \pm 1,05$ дня в первой группе. Потребность в применении анальгетиков сохранялась в течение $4,7 \pm 1,3$ и $3,8 \pm 0,8$ дня во второй и третьей группах соответственно.

Повышение температуры тела в послеоперационном периоде было зафиксировано у 3 (13,63 %) больных из первой группы, у 2 (10 %) и 4 (13,33 %) пациенток из второй и третьей групп соответственно. Ни в одной из групп длительность температуры не превышала 4 суток. Длительность госпитализации была наименьшей в первой группе и равнялась $3,6 \pm 1,03$ дня. Во второй и третьей группах данный показатель составил $5,7 \pm 1,2$ и $5,2 \pm 1,7$ дня соответственно, но достоверных статистических различий по длительности госпитализации между тремя группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Оценка овариального резерва женщин

Уровень АМГ через 12 месяцев после оперативного лечения составил $3,9 \pm 2,3$ (от 1,19 до 5,8) в группе больных, которым во время консервативной миомэктомии проводили временное клипирование ВПА. В группе, в которой за сутки до оперативного лечения пациенткам выполняли ЭМА, этот показатель равнялся $1,3 \pm 0,88$ (от 0,16 до 2,5). В группе женщин, в которой для снижения кровопотери интраоперационно применяли вазоконстриктор, АМГ составил $4,1 \pm 2,5$ (от 2,4 до 6,2). Не было получено статистически достоверных различий по уровню АМГ между пациентками первой и третьей групп ($p > 0,05$). Однако средний уровень АМГ был значительно ниже во второй группе ($p = 0,01$).

При проведении ультразвуковой оценки количества антральных фолликулов на 3–5-й день менструального цикла у пациенток через 12 месяцев после консервативной миомэктомии с применением различных кровесберегающих методик среднее значение количества антральных фолликулов в первой группе равнялось $7,3 \pm 1,9$, в то время как этот показатель во второй группе был наиболее низким и составил $5,08 \pm 1,89$. Среднее количество антральных фолликулов у пациенток из третьей группы было $7,69 \pm 1,48$.

Средний уровень ФСГ в первой группе больных составил $6,3 \pm 1,2$ (от 4,5 до 7,3), во второй

Таблица 2

Сравнительная оценка маркеров овариального резерва в зависимости от применяемой кровесберегающей методики

Table 2

Comparative evaluation of markers depending on the applied methodology krovesberegayuschey

Маркер овариального резерва	Клипирование внутренних подвздошных артерий	Эмболизация маточных артерий	Вазоконстриктор
АМГ, нг/мл	$3,9 \pm 2,3$ (от 1,19 до 5,8)	$1,3 \pm 0,88$ (от 0,16 до 2,5)	$4,1 \pm 2,5$ (от 2,4 до 6,2)
Кол-во АФ	$7,3 \pm 1,9$	$5,08 \pm 1,89$	$7,69 \pm 1,48$
ФСГ, МЕ/л	$6,3 \pm 1,2$ (от 4,5 до 7,3)	$7,3 \pm 1,4$ (от 6,3 до 9,02)	$5,4 \pm 0,78$ (от 4,7 до 6,22)

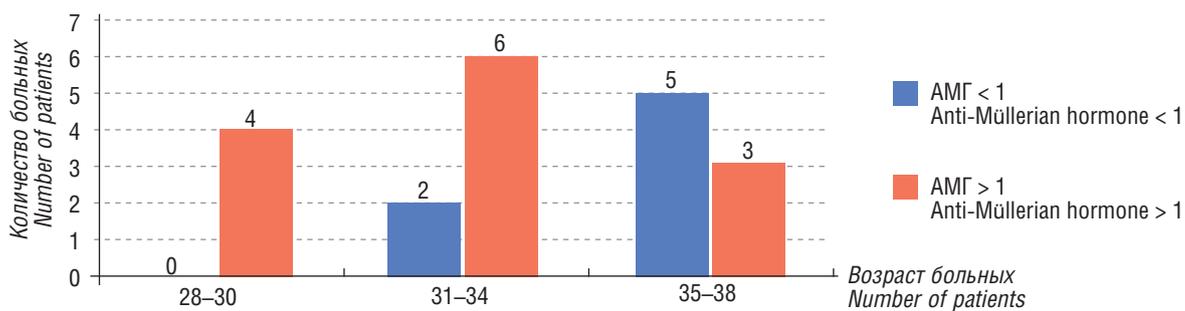


Рис. 1. Корреляционная связь степени снижения АМГ с возрастом больных

Fig. 1. Correlation degree of reduction of AMH with the age of patients

он равнялся $7,3 \pm 1,4$ (от 6,3 до 9,02) и в третьей группе соответствовал $5,4 \pm 0,78$ (от 4,7 до 6,22). Таким образом, не было выявлено значимых различий между пациентками трех групп по уровню ФСГ ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Следует отметить, что снижение АМГ < 1 через 12 месяцев после ЭМА наблюдалось у 37,25 % больных. На рис. 1 представлена корреляция степени снижения АМГ с возрастом пациенток.

Обсуждение

В литературных источниках имеются единичные сообщения о показателях овариального резерва у женщин после ЭМА. В исследовании McLucas et al. была проведена оценка уровня ФСГ и АМГ у женщин после ЭМА, средний возраст которых составил 34,5 года. Авторы отмечают, что уровень ФСГ был в пределах нормальных значений. Контрольная группа для сравнительной оценки АМГ была заимствована из исследования Seifer et al. и представлена женщинами аналогичной возрастной категории, страдающими бесплодием, которым ЭМА не проводили. Сравнительный анализ показал, что уровень АМГ был ниже в основной

группе больных [16, 17]. В рандомизированном проспективном исследовании Hehenkamp et al., в котором женщинам из основной группы проводили ЭМА, а пациенткам из контрольной группы была выполнена гистерэктомия с сохранением яичников, было показано, что к снижению ОР может приводить как ЭМА, так и гистерэктомия. Было высказано предположение, что возможной причиной снижения овариального резерва в обоих указанных случаях может быть повреждение коллатерального кровотока яичников [18, 19]. Исходя из данных настоящего исследования, обе методики — как клипирование ВПА, так и ЭМА — обладают преимуществами с точки зрения низкой величины кровопотери и позволяют выполнить консервативную миомэктомию у женщин с миомой матки больших размеров малоинвазивным лапароскопическим доступом. Использование вазоконстрикторов для снижения интраоперационной кровопотери в ряде случаев было менее эффективно. Сравнительный анализ маркеров овариального резерва спустя 12 месяцев после консервативной миомэктомии показал, что в группе больных, в которой выполняли предоперационную ЭМА, отмечался значительно более низкий уровень как АМГ, так

и количества антральных фолликулов в сравнении с группами больных, в которых в качестве кровесберегающей методики проводили клипирование ВПА или использовали вазоконстриктор. Также была отмечена четкая корреляция степени снижения АМГ с увеличением возраста больных. Следует отметить, что не было зарегистрировано значительного различия между тремя группами по уровню другого маркера овариального резерва — ФСГ. Ряд исследований показал, что чувствительность ФСГ колеблется в значительных пределах [20–23]. Обобщенные данные литературы и настоящего исследования указывают, что применение ЭМА может приводить к значительному снижению ОР и риска возникновения бесплодия. Основным недостатком как настоящего исследования, так и имеющихся на сегодняшний день в литературе сообщений является малая выборка больных. Учитывая полученные данные, необходимо проведение дальнейших исследований, прежде чем начать широко применять ЭМА для лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Применение ЭМА у женщин репродуктивного возраста в нашей практике остается методом выбора для исключительных и сложных случаев.

Литература

- Buttram VJ, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36:433-45.
- Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril.* 1992;58:1-15.
- Mais V, Ajossa S, Guerriero S, et al. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:654-8.
- Ecker JL, Foster JT, Friedman AJ. Abdominal hysterectomy or abdominal myomectomy for symptomatic leiomyoma: a comparison of preoperative demography and postoperative morbidity. *J Gynecol Surg.* 1995;11:11-8.
- Iverson RE, Chelmow D, Strohbehk K, et al. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 1996;88:415-9.
- Jin C, Hu Y, Chen XC, et al. Laparoscopic versus open myomectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:14-21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.03.009.
- Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346:671-2.
- Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the fibroid registry. *Obstet Gynecol.* 2008;111:22-33. doi: 10.1097/01.AOG.0000296526.71749.c9.
- Myers ER, Goodwin S, Landow W, et al. Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. *Obstet Gynecol.* 2005;106:44-51. doi: 10.1097/01.AOG.0000165827.66541.dd.
- Pron G, Bennett J, Common A, et al. The Ontario uterine fibroid embolization trial, part 2: uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril.* 2003;79:120-7.
- Huang JY, Kafy S, Dugas A, et al. Failure of uterine fibroid embolization. *Fertil Steril.* 2006;85:30-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.091.
- Hald K, Kløw NE, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109:20-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000249602.39339.31.
- Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2007;356:360-70. doi: 10.1056/NEJMoa062003.
- Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007;88:255-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.044.
- Tulandi T. Treatment for uterine fibroids – is surgery obsolete? *N Engl J Med.* 2007;356:411-13. doi: 10.1056/NEJMe068281.
- McLucas B, Danzer H, Wambach C, Lee C. Ovarian reserve following uterine artery embolization in women of reproductive age: a preliminary report. *Minim Invasive. There Allied Technol.* 2013;22(1):45-9. doi: 10.3109/13645706.2012.743918.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-müllerian hormone values for 17120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril.* 2011;95(2):747-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.011.
- Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG.* 2005;112(7):956-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x.
- Hehenkamp WJK, Volkers NA, Broekmans FJM, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1996-2005. doi: 10.1093/humrep/dem105.
- Riggs RM, Duran EH, Baker MW, et al. Assessment of ovarian reserve with anti-müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):202-10. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.004.

21. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, et al. Serum anti-müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003;18(2):323-7.
22. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1407-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.036.
23. Spies JB, Roth AR, Gonsalves SM, Murphy-Skrzyniarz KM. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(4):437-42.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Борис Львович Цивьян — канд. мед. наук, заведующий отделением гинекологии. СПб ГУЗ «Городская больница № 40», Сестрорецк, Россия. Доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. **E-mail:** btsivyan@mail.ru.

Евгения Борисовна Троик — д-р мед. наук, профессор кафедры репродуктивного здоровья женщин. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. **E-mail:** Troik@spbmapo.ru.

Кристина Владимировна Мекошвили — аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. **E-mail:** kmkm@inbox.ru.

Елена Владимировна Константинова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург. **E-mail:** smallkonstant@mail.ru.

Boris L. Tsivyan — PhD, Head of Department of Gynecology City Hospital No 40, Sestroretsk, Russia. PhD, professor assistant, Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davidov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** btsivyan@mail.ru.

Eugenia B. Troik — MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davidov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** Troik@spbmapo.ru.

Cristina V. Mekoshvili — graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davidov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** kmkm@inbox.ru.

Elena V. Konstantinova — graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davidov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** smallkonstant@mail.ru.