

В. А. ХОРОЛЬСКИЙ^{1,2}, Л. Г. ДРЯЕВА², Л. А. МЕДВЕДЕВА³, А. В. БАРСУК³, Т. В. САЙНОГА³

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕЦИДИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ПРИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063.

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2», министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Россия, 350012

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул.1 Мая, 167, Краснодар, Россия, 350086

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка эффективности последовательного назначения препаратов для антирецидивной терапии миомы матки (ММ) и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в рамках прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Проведено проспективное нерандомизированное контролируемое когортное исследование 150 женщин с ММ, планирующих беременность после органосохраняющего лечения миомы матки – миомэктомии лапароскопическим доступом и прегравидарной подготовкой. Для дифференциальной диагностики реактивной пролиферации от дисплазии в удалённом миоматозном узле и выбора антирецидивной терапии проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование интенсивности экспрессии Ki 67, p53, Vcl-2.

Результаты. Длительность заболевания ММ не зависит от интенсивности экспрессии p53, Ki-67 или Vcl-2, уровня экспрессии рецепторов прогестерона в удалённом миоматозном узле. Выявлена отрицательная средняя корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и длительностью заболевания ($r=-0,3867$), количеством узлов ($r=-0,5389$). После завершения антирецидивной терапии у женщин, перенёвших органосохраняющее лечение миомы матки, назначение КОК сопряжено с дальнейшим уменьшением размера оставшихся после миомэктомии миоматозных узлов с $15,81\pm 0,22$ мм до $8,94\pm 0,45$ мм ($p<0,05$), количества миоматозных узлов с $2,25\pm 0,08$ до $0,91\pm 0,06$ ($p<0,05$).

Заключение. Сочетание антирецидивной терапии с последующим назначением КОК для профилактики роста ММ у женщин, планирующих беременность после миомэктомии эндоскопическим доступом, обладают высокой эффективностью.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, антирецидивная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Хорольский В.А., Дряева Л.Г., Медведева Л.А., Барсук А.В., Сайнога Т.В. Оценка эффективности антирецидивной и гормональной терапии у женщин с миомой матки при прегравидарной подготовке. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 90-96. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-90-96

For citation: Khorolsky V.A., Drjaeva L.G., Medvedeva L.A., Barsuk A.V., Saynoga T.V. Assessment of effectiveness of anti-recurrent and hormonal therapy in women with uterine fibroids in pregravidal preparation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 90-96. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-90-96

V. A. KHOROLSKY¹, L. G. DRJAEVA², L. A. MEDVEDEVA³, A. V. BARSUK³, T. V. SAYNOGA³

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF ANTI-RECURRENT AND HORMONAL THERAPY IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS IN PREGRAVIDAL PREPARATION

¹Kuban State Medical University, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Krasnodar, Russia, 4 Sedina str., Krasnodar, Russian Federation, 350063.

²Regional Clinical Hospital №2, Ministry of Public Health, 6/2 KrasnykhPartizan Str., Krasnodar, Russian Federation, 350012.

³State Public Health Budget Institution "Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital № 1", Krasnodar Region, Ministry of Public Health, 176, 1 May str., Krasnodar, Russian Federation, 350086.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to evaluate the effectiveness of sequential prescription of drugs for anti-recurrent therapy of the uterine fibroids (UF) and combined oral contraceptives (COC) in pregravidal preparation.

Materials and methods. There was conducted a prospective, nonrandomized and controlled cohort study of 150 women with UF who are planning a pregnancy after the organ-preserving treatment of uterine fibroids by means of myomectomy with laparoscopic access and pregravidal preparation. The immunohistochemical (IHC) study of the intensity expression of Ki 67, p53, Bcl-2 was performed for the differential diagnosis of reactive proliferation from dysplasia in the distant fibroid node and the selection of anti-recurrent therapy.

Results. The duration of the UF disease does not depend on the intensity of expression of p53, Ki-67 or Bcl-2, the level of expression of the progesterone receptors in the distant fibroid node. A negative average correlation between the level of hemoglobin before myomectomy, the duration of the disease ($r = -0.3867$) and the number of nodes ($r = -0.5389$) was revealed. After the end of the anti-recurrent treatment in women who underwent organ-preserving treatment of uterine fibroids, the prescription of COC is connected with a further decrease in the size of fibroid nodes remaining after myomectomy from 15.81 ± 0.22 mm to 8.94 ± 0.45 mm ($p < 0.05$), the number of fibroid nodes from 2.25 ± 0.08 to 0.91 ± 0.06 ($p < 0.05$).

Conclusion. The combination of anti-recurrent therapy with the subsequent prescription of the COC for prevention of the UF growth in women planning a pregnancy after myomectomy with endoscopic access is highly effective.

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, anti-recurrent therapy, combined oral contraceptives, pregravidal preparation

Введение

Интерес к изучению миомы матки (ММ) сохраняется до настоящего времени. Несмотря на более, чем полувековую историю проблемы, остаётся больше вопросов, чем ответов. Ни этиология, ни патогенез ММ до конца не изучены, что объясняет невозможность абсолютной профилактики и лечения данного заболевания. ММ представляет клинически значимую патологию, способную значительно ухудшить качество жизни женщины. Существует точка зрения, что при асимптомном течении ММ допустима выжидательная тактика [1], и у женщин с ММ возможно наступление беременности. Тем не менее, ММ самостоятельно или опосредованно представляет угрозу для нормальной регуляции менструально-овариальной функции, может явиться серьезным, подчас непреодолимым, препятствием для реализации фертильности.

Современное акушерство и гинекология характеризуется трендом увеличения возраста женщины, планирующей беременность. Количество первородящих старших возрастных групп растёт из года в год не только в России, но и во всех экономически развитых странах, что связано с повышением уровня акушерской и педиатрической помощи, бурного развития вспомогательных репродуктивных технологий [2, 3].

Значимость семейного анамнеза, как фактора риска по развитию ММ, подтверждается наличием идентичных мутаций у родственников первой линии родства. Например, обнаружена новая мутация фумарат-гидратазы у сестер с ранним дебютом лейомиомы матки, наследственный лейомиоматоз и синдром рака почки [4]. Доказана генетическая основа зюгонадальных и гипогонадальных нарушений репродуктивной функции женщины [5]. До настоящих дней изучается роль гормональных механизмов контроля роста ММ. Awowole I.O. et al. (2016) подтвердили у нигерий-

ских женщин связь между клинической картиной ММ и уровнем экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ней и в миометрии [6]. На примере обследования 60 пар нигерийских женщин в пременопаузе было установлено, что экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER α) (H-score $193,42 \pm 64,55$ vs $153,29 \pm 69,13$; $p = 0,01$), как и прогестероновых рецепторов (PR (H-score $214,86 \pm 66,56$ vs $171,53 \pm 63,53$; $p = 0,001$)) в ММ может быть намного выше, чем в миометрии. Размер миоматозного узла имел отрицательную корреляцию с иммуногистохимической балльной оценкой количества прогестероновых рецепторов независимо от возраста, паритета, индекса массы тела женщины. Предполагалось, что при ММ подавление прогестероновых рецепторов происходит при диаметре миоматозного узла 11 см. Взаимозависимости между меноррагией, дисменорей, бесплодием и экспрессией стероид-рецепторов в данном исследовании выявлено не было. Таким образом, зависимость лейомиомы от стероидных гормонов имеется только при раннем развитии опухоли, что необходимо учитывать при назначении лечения, особенно при выборе модуляторов рецепторов стероидов.

В 2012 году Башмакова Н.В. и Рошина М.О. опубликовали литературный обзор, посвященный дискуссионным вопросам тактики ведения пациенток с миомой матки, сочетающейся с гиперпластическими процессами эндометрия в постэмболизационном периоде [7]. В данном обзоре отмечено, что поддержание тканевого гомеостаза основано на сбалансированном взаимодействии процессов пролиферации и апоптоза, и, что является наиболее важным для диагностики гиперпластических процессов эндометрия, среди иммуногистохимических маркеров выделяют супрессор опухолевого роста PTEN, маркер пролиферативной активности Ki-67, маркер апоптоза Bcl-2, а также рецепторы к стероидным гормонам. Указывается, что экс-

прессия ядерного маркера пролиферации Ki-67 в ткани простой миомы матки в 3 раза, а в пролиферирующей – в 70 раз, выше, чем в нормальном миометрии, что указывает на высокий пролиферативный потенциал растущих миоматозных узлов, несмотря на выявляемую низкую митотическую активность опухолевых миоцитов. Антиген Ki-67 признан уникальным маркером пролиферативной активности, поскольку выявляется только в течение митотического цикла клетки.

Сафарова С.М. в 2017 году предоставила убедительные данные об особенностях экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и ингибитора апоптоза Bcl-2 в миоматозных узлах после консервативной миомэктомии [8]. В исследование были включены женщины репродуктивного возраста (33,4±4,1 года) с ММ после консервативной миомэктомии. Размеры ММ не превышали 12-недельную беременность. Иммуногистохимическое исследование лейомиомы тела матки выявило достоверное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и снижение экспрессии рецепторов маркера пролиферации Ki-67 во всех исследуемых образцах. Однако, было показано, что полученные результаты могут отличаться в зависимости от того, имелись ли в лейомиоме тела матки дистрофические изменения или нет. Согласно сведениям Сафаровой С.М., в 25% удалённых ММ выявлены дистрофические изменения и доминирование процессов апоптоза над процессами пролиферации как результат длительно существующего и доброкачественно протекающего опухолевого процесса в матке. Разнородность процессов апоптоза характеризует разную степень зрелости миоматозных узлов, вероятность их регресса, но также вероятность рецидивов ММ, что представляет значительный интерес при выполнении настоящего исследования.

Тем не менее до настоящего времени не изучен до конца вопрос: как различная экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативная активность Ki-67, полиморфизм генов ERα и PGR влияют на эффективность различных методов фармакотерапии ММ, фертильность, параметры миоматозных узлов при наступлении беременности и при гестагенотерапии в случае терапии невынашивания беременности.

Цель исследования: оценить эффективность последовательного назначения препаратов для антирецидивной терапии ММ и КОК в рамках прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнялось в период с 2012 по 2017 гг. на базе Кубанского государственного медицинского университета, а также на базе кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Российский университет дружбы народов». Клиническими базами были перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», перинатальный центр ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница».

Исследование являлось проспективным контролируемым когортным. Включено 150 женщин с ММ, готовящихся к беременности после миомэктомии лапароскопическим доступом и прегравидарной подготовкой.

Критерии включения в исследование: фертильный возраст, наличие ММ (D25), недавно перенесенная миомэктомия (лапароскопический доступ), размер миоматозных узлов менее 30 мм, отсутствие противопоказаний для назначения препаратов для лечения ММ и комбинированных оральных контрацептивов, информированное согласие женщин.

Для дифференциальной диагностики реактивной пролиферации от дисплазии в удалённом миоматозном узле проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на Ki 67 – ядерный антиген пролиферирующих клеток, интенсивность экспрессии p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный и выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей, и Bcl-2 – внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза (англ. apoptosisregulator Bcl-2).

ИГХ – исследования проводили с использованием моноклональных антител к Ki 67 (Novocastra), применялась система детекции “Novolink” (Leica). Для ИГХ – исследования использовали срезы узлов ММ толщиной около 3-4 мкм, наклеенные на предметные стекла, обработанные L-полилизинном, выдержанные в термостате в течение 30 минут при температуре 56°C. Парафин удалялся с неостывших срезов. Производилась инкубация срезов в двух сменах ксилола в течение 5-10 минут в каждой, после чего срезы гидрировали в 3 сменах абсолютного этанола в течение 3 минут. Демаскировка антигенов осуществлялась по стандартной методике в цитратном буфере (pH=6,0) в автоклаве «BoicarMedical». Охлаждённые до 25°C срезы промывались в двух сменах фосфатного буфера. Эндогенную пероксидазную активность нейтрализовали пероксидазным блоком, дважды промывали в буфере и инкубировали с протеиновым блоком в течение 10 минут при температуре 25°C с последующей промывкой в буфере дважды. Срезы инкубировали с первичными антителами (Ki 67) при температуре 25-30°C (30 минут) и после промывки инкубировали с вторичным биотинилированным антителом (30 минут, 25°C). После промывки в двух сменах буфера наносили систему визуализации NovolinkPolimer (30 минут, 25°C). Производилась промывка в буфере и инкубация с ДАБ (диаминобензидинатерахлорид). После последующего промывания стекла в дистиллированной воде ядра докрашивались гематоксилином. Пригодным для оценки признака

считалось поле зрения с количеством позитивно окрашенных клеток в нем – 60% и более.

При 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки в 10-ти случайно выбранных полях зрения (≥ 1000 клеток).

Для выбора антирецидивной терапии производилась иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов прогестерона, для чего изучался материал удаленных при лапароскопии миоматозных узлов матки (150 наблюдений). Использовался стрептавидин-биотиновый метод окрашивания тканей, панель моноклональных антител: рецепторы прогестерона (PR) – (клон PgR 636, ready-to-use) (фирма DakoCytomation, Дания). Для оценки доли положительно окрашенных клеток и интенсивности окраски применялся светооптический микроскоп «Zeiss». Подсчитывалось число ядер с разной интенсивностью окраски на 500 клеток миомы матки. Интерпретация полученных результатов основывалась на балльной шкале HScore, предложенной McClelland R.A. et al. в 1991 (Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A.Jr, et al., 2003; John T., Liu G., Tsao M-S., 2009): [$1 \times (\% \text{ cells } 1+) + 2 \times (\% \text{ cells } 2+) + 3 \times (\% \text{ cells } 3+)$], где cells 1+ – слабоокрашенные клетки; cells 2+ – умеренноокрашенные клетки; cells 3+ – сильноокрашенные клетки.

Максимальный балл – 300. При HScore от 0 до 50 экспрессия рецепторов прогестерона расценивалась как отрицательная, от 51 до 100 – низкая, от 101 до 200 – умеренная, при 201 баллах и более – как высокая.

Исследование выполнялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ККБ №2», а также в патоморфологической лаборатории ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 имени проф. С.В. Очаповского».

В послеоперационном периоде нами назначалась антирецидивная терапия ММ. Выбор фармакотерапии зависел от типа ММ, результатов иммуногистохимического анализа удаленного миоматозного узла.

Агонисты гонадолиберинов как десенситайзеры гонадотрофов в аденогипофизе, блокаторы выработки гонадотропных и, соответственно, яичниковых гормонов, назначались женщинам при наличии выраженной интенсивности экспрессии p53, Vcl-2, Ki-67, при низкой экспрессии прогестероновых рецепторов от 0 до 100 баллов (HScore), анемии – 1 раз в 28-30 дней длительностью 3 месяца: гозерелин подкожно по 3,6 мг, или трипторелин внутримышечно по 3,75 мг, или бусерелин внутримышечно по 3,75 мг, или лейпрорелин внутримышечно или подкожно по 3,75 мг.

Улипристала ацетат, как селективный модулятор рецепторов прогестерона, назначался не только при умеренной и выраженной интенсивности экспрессии p53, Vcl-2, Ki-67, но и при экспрессии прогестероновых рецепторов более 200 бал-

лов (HScore). Выбор препарата обосновывался не только антагонистическими и агонистическими свойствами в отношении прогестероновых рецепторов, но и отсутствием нежелательных эффектов на эндометрий, назначался по 5 мг ежедневно per os.

Мифепристон, как антипрогестин, ежедневно по 50 мг в день per os при наименьшей интенсивности экспрессии p53, Vcl-2, Ki-67, и при экспрессии прогестероновых рецепторов 101-200 баллов (HScore). При назначении мифепристона и улипристала ацетата учитывался рост миомы матки в предыдущую беременность.

После завершения антирецидивной терапии нами сразу (без перерыва) назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с индивидуальным подбором на период не менее 12 месяцев, учитывая «свежий» рубец на матке после миомэктомии, с целью контрацепции и реабилитации (регенерации) миометрия.

Статистическая обработка полученных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. Определяли число женщин (n), среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), медиану (Me); достоверность различия (p) рассчитывали на основании t – критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин составлял $29,05 \pm 0,33$ года (Me=28 лет). Установлена прямая сильная корреляционная связь ($r=0,78504$) между возрастом женщины и длительностью заболевания ММ.

При оценке гинекологического анамнеза особенно отметим, что критерием исключения в настоящем исследовании была гинекологическая патология, способная самостоятельно являться фактором риска нарушения фертильности (гиперплазия эндометрия, эндометриоз, аденомиоз, поликистоз яичников, опухоли яичников и пр.). Тем не менее, у женщин в анамнезе имелись хронические воспалительные заболевания органов малого таза (81,33%, n=122), предменструальный синдром (12,67%, n=19), менструально-овариальные нарушения (68%, n=102).

При оценке контрацептивного анамнеза было установлено, что КОК применяли только 33(22%) женщины. Данный результат свидетельствует о недооцененности современными женщинами возможности контроля и регуляции своей репродуктивной функции, либо об устоявшихся негативных стереотипах о гормональных контрацептивах, особенно закрепившихся в сознании не городских жителей.

При оценке состояния молочных желез выяснилось, что 108 (72%) женщин имели фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ). Бессимптомное течение ФКБ было у 22,67% (n=34) женщин. При УЗ-исследовании молочных желез, независимо от наличия или отсутствия симптомов, имелись признаки

Соотношение длительности заболеванием миомы матки с выбором антирецидивного препарата после лапароскопической миомэктомии

The ratio of the uterine fibroids disease duration with the choice of the anti-recurrent drug after the laparoscopic myomectomy

↑интенсивности экспрессии p53	↑интенсивности экспрессии Vcl-2	↑интенсивности экспрессии Ki-67	Проллиферативный тип ММ	Выраженность экспрессии прогестероновых рецепторов, H-score (баллы)	Препарат выбора для антирецидивной терапии ММ	Длительность заболевания ММ				
						ММ – среднее (mean)	N - Абсолютное число женщин	SD – стандартное отклонение	m – стандартная ошибка среднего	Диапазон
+	—	—	—	≥101J	Мифепристон	Менее года	1	—	—	0
—	+	—	—	>	Агонисты-ГЛ	Менее года	1	—	—	0
+	—	—	—	≥201	Эсмия	1	1	—	—	0
—	+	—	+	>	Агонисты-ГЛ	2	7	1,41421	0,53452	4
—	+	—	+	≥201	Эсмия	2	1	—	—	0
—	+	+	—	≥51J	Мифепристон	2,30769	13	2,42846	0,67354	8
—	—	—	+	>	Агонисты-ГЛ	2,33333	6	2,25093	0,91894	5
—	+	+	—	≥201	Эсмия	2,4	5	1,51658	0,67823	3
—	—	—	—	≥201	Эсмия	2,52632	19	1,6789	0,38517	7
—	—	—	—	≥51J	Мифепристон	2,91429	35	2,26705	0,3832	9
—	+	+	+	>	Агонисты-ГЛ	3	3	3	1,73205	6
—	+	—	—	≥51J	Мифепристон	3	22	3,47782	0,74147	15
—	—	+	+	>	Агонисты-ГЛ	3	1	—	—	0
—	—	—	+	≥51J	Мифепристон	3	6	1,26491	0,5164	3
—	—	+	—	≥201	Эсмия	3	2	0	0	0
+	+	—	—	≥51J	Мифепристон	3,5	2	0,70711	0,5	1
—	—	+	+	≥51J	Мифепристон	4	2	2,82843	2	4
+	+	—	—	≥51J	Мифепристон	4	1	—	—	0
+	+	—	—	≥201	Эсмия	4,5	2	3,53553	2,5	5
—	+	—	—	≥201	Эсмия	4,61539	13	3,79777	1,05331	12
+	+	+	—	≥51J	Мифепристон	5	1	—	—	0
—	—	+	—	≥51J	Мифепристон	6	3	4,3589	2,51661	8
+	+	—	+	>	Агонисты-ГЛ	7	1	—	—	0
+	—	—	+	≥51100	Мифепристон	11	1	—	—	0
нд	нд	нд	нд	нд	Гестагены	1	3	1	0,57735	2
нд	нд	нд	нд	нд	Эсмия	3,90654	107	2,64409	0,25561	11
нд	нд	нд	нд	нд	Мифепристон	4	20	2,49209	0,55725	9
нд	нд	нд	нд	нд	Нет данных	4,66667	4	4,04145	2,33333	7
нд	нд	нд	нд	нд	КОК	4,75	16	3,1728	0,7932	11
нд	нд	нд	нд	нд	Агонисты-ГЛ	6	1	—	—	0

Примечание:

↑ – Увеличение, нд – недостаточно данных, Агонисты-ГЛ – агонисты гонадолиберинов, ММ – миома матки, КОК – комбинированные оральные контрацептивы.

Note:

↑ – Increase, нд – insufficient data, Агонисты-ГЛ – gonadoliberin agonists, ММ – uterine fibroids, КОК – combined oral contraceptives.

диффузной формы ФКБ у 24% женщин, имелись кистозные образования молочной железы, максимальный диаметр которых не превышал 15 мм.

При изучении анамнеза заболевания (миомы матки) выяснилось, что длительность заболевания ММ составила $3,03 \pm 0,22$ (Me=4) года, максимальные значения – 15 лет. Возраст, в котором впервые была диагностирована ММ составил $25,91 \pm 0,22$ (Me=26) года. Обращает внимание, что диагностика ММ у женщин с возрастом 20 лет, включенных в исследование, подтверждает общемировую тенденцию «омоложения» миомы матки. Нами было отмечено, что при ранней диагностике ММ в более раннем возрасте (менее 25 лет) женщинам сразу по показаниям выполнялась миомэктомия, если она представляла реальную угрозу фертильности женщины. То есть, современные женщины более настроены на хирургическое лечение ММ при необходимости, чем женщины более старшего возраста.

Длительность заболевания не зависела от интенсивности экспрессии p53, Ki-67 или Vcl-2, уровня экспрессии рецепторов прогестерона в удалённом миоматозном узле (табл. 1).

Представлял значительный интерес тот клинический фон, который предшествовал, являлся предпосылкой для нарушения репродуктивной функции женщины вследствие ММ и потребовавший в последующем миомэктомии. Так, у женщин имелся характерный для ММ болевой синдром в 27,33% (n=41) случаев, нарушение питания миоматозного узла было выявлено в 12% (n=18), нарушение соседних органов – у 10% (n=15) женщин, нарушение менструально-овариальной функции – у 84% (n=126) женщин.

При оценке репродуктивного анамнеза было

установлено, что все женщины, включенные в настоящее исследование, имели в анамнезе беременность. Число родов в анамнезе не превышало 1. Тем не менее у 18 (12%) женщин отмечен рост миомы матки во время беременности. Число аборт на одну женщину могло достигать 4. Учитывая представленные ранее данные о контрацепции женщин, становится объяснимым такое количество аборт. Учитывая такой критерий исключения, как наличие рубца на матке, отличного от миомэктомии, в исследовании отсутствовали женщины с кесаревым сечением в анамнезе. Частота выкидышей составила 14% (n=21), число самопроизвольных выкидышей не превышало одного при сроке беременности $10,18 \pm 0,69$ недель.

Особое внимание было уделено расчету времени, в течение которого была нарушена фертильность женщины, обусловленная миомой матки. В среднем, длительность бесплодия составляла $5,77 \pm 0,37$ года, преобладали женщины с длительным бесплодием, которое могло достигать 9 лет (Me=6лет).

В настоящем исследовании критерием исключения являлась экстрагенитальная патология, способная самостоятельно повлиять на фертильность женщины. Вследствие чего у женщин, включенных в исследование, отсутствует значимая эндокринопатия (гипотиреоз, сахарный диабет), заболевания внутренних органов и проч. ИМТ составил $24,77 \pm 0,15$ (Me=24,77; 21-28). У 80 (53,33%) женщин ИМТ был более 25.

Учитывая наличие миомы матки, при анализе экстрагенитальной патологии нами была установлена отрицательная средняя корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и длительностью заболевания ($r=-0,3867$),

Таблица 2 / Table 2

Количественная характеристика миоматозных узлов, оставшихся после миомэктомии, в прекоцепционном периоде (после завершения антирецидивной терапии и приёма КОК)

The quantitative characteristics of the fibroid nodes remaining after myomectomy in the pre-conception period (after the end of anti-recurrent therapy and the prescription of COC)

Параметр	M	Me	Min	Max	SD	m
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	15,81333	15,0	11,0	22,0	2,68325	0,219086
Максимальный размер оставшихся после миомэктомии перед отменой КОК	8,94	11,0	0,0	22,0	5,49219	0,448436
Количество оставшихся после миомэктомии узлов	2,24667	2,0	1,0	5,0	1,01622	0,082974
Количество оставшихся узлов после миомэктомии перед отменой КОК	0,91333	1,0	0,0	4,0	0,67493	0,055108

Примечание: M – среднее (mean), Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего

Note: M – mean value, Me – median, Min – minimum value, Max – maximum value, SD – standard deviation, m – standard error of the mean value.

количеством узлов ($r=-0,5389$). Корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и максимальным размером доминантного узла была слабой ($r=0,05833$).

Была проанализирована характеристика удалённых при миомэктомии узлов.

Количество удалённых узлов составило $1,52\pm 0,61$ на одну женщину, число узлов субсерозной локализацией составило $1,09\pm 0,09$, субсерозно-интерстициальной локализацией – $1,2\pm 0,04$, с интерстициальной локализацией – $1,16\pm 0,06$.

Женщины преимущественно получали мифепристон ($n=87$, 58%). Данное количество женщин объясняется тем, что назначаемые нами препараты в равной степени обладают антипролиферативной и антирецидивной активностью. Несмотря на то, что не у всех женщин в анамнезе отмечался рост ММ в предыдущую беременность, а только у 12% ($n=18$), мифепристон был назначен с учетом возможностей и предпочтений женщины. Эсмия назначалась 29,33% ($n=44$) женщинам, в исключительных случаях (12,67%, $n=19$) назначались агонисты гонадолиберининов.

В прекоцепционном периоде помимо обязательной терапии, соответствующей данному периоду, нами оценивалась УЗ-динамика оставшихся (мелких, не удалённых) миоматозных узлов в матке.

Проводилась ультразвуковая динамическая оценка не удалённых при миомэктомии миоматозных узлов (табл. 2). Нас интересовали возможный рост ММ, появление новых узлов. Понимая, что генез ММ не изучен до конца и, несмотря на проводимые нами исследования, выбрать таргетную антирецидивную терапию ММ крайне сложно. Тем более применение комбинированных оральных контрацептивов в течение длительного времени так же требует динамического контроля за состоянием миомы матки.

Выяснилось, что максимальный размер оставшихся миоматозных узлов с $15,81\pm 0,22$ мм уменьшился до $8,94\pm 0,45$ мм ($p<0,05$) и не превышал 10 мм. Более того, количество оставшихся после миомэктомии миоматозных узлов достоверно уменьшилось с $2,25\pm 0,08$ до $0,91\pm 0,06$ ($p<0,05$), у части женщин узлы размером менее 10 мм исчезли (не выявлялись при УЗИ).

Заключение

В результате настоящего исследования была установлена высокая эффективность сочетания

антирецидивной терапии с последующим назначением КОК для профилактики роста ММ у женщин, планирующих беременность после миомэктомии эндоскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younas K., Hadoura E., Majoko F. et al. A review of evidence-based management of uterine fibroids. *Obstetrician Gynaecologist*. 2016; 18: 3-42. [Younas K., Hadoura E., Majoko F. et al. A review of evidence-based management of uterine fibroids. *Obstetrician Gynaecologist*. 2016; 18: 3-42].
2. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. *Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца*. Москва: Эксмо, 2009. 288 с. [Radzinskij V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. *Akusherskij risk. Maksimum informacii – minimum opasnosti dlya materi i mladenca*. Moscow: Ehksmo; 2009. 288 p. (in Russ.)]
3. Eltoukhi H.M., Modi M.N., Weston M. et al. The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014; 210(3): 194-199. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.008.
4. Gunnala V., Pereira N., Irani M. et al. Novel Fumarate Hydratase Mutation in Siblings With Early Onset Uterine Leiomyomas and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome. *Int J Gynecol Pathol*. 2018 May; 37(3): 256-261. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000423.
5. Trofimova T., Lizneva D., Suturina L. et al. Genetic basis of eugonadal and hypogonadal female reproductive disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Oct; 44: 3-14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.003.
6. Awowole I.O., Makinde O.N., Badejoko O.O. et al. Clinical correlates of leiomyoma estrogen and progesterone receptors among Nigerian women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 135(3): 314-318. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.06.019.
7. Башмакова Н.В., Рощина М.О., Чистяков М.А. Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в эндометрии после проведения эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8-1: 20-24. [Bashmakova N.V., Roshchina M.O., Chistyakov M.A. Evaluation of the histological and immunohistochemical changes in the endometrium after uterine artery embolization for uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 8-1: 20-24. (In Russ., English abstract)].
8. Сафарова С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 1: 27-31. [Safarova S.M. Morphological characteristics of uterine fibroids among women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 1: 27-31. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 20.04.2018

Принята в печать / Accepted 30.07.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Хорольский Вадим Александрович; тел.: (861) 222-04-29, +7 (988) 248-61-99; e-mail: vadim23_67@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Vadim A. Khorolsky; tel.: 8(861) 222-04-29, +7 (988) 248-61-99; e-mail: vadim23_67@mail.ru; 4, Sedin str., Krasnodar, Russia, 350063.