

УДК 618.14 – 006.36-089

## ВОПРОСЫ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБМУКОЗНОЙ МИОМЫ МАТКИ

Л.А. Щербакова, Т.А. Густоварова, И.А. Бехтерева, Л.М. Рощина  
*Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС СГМА  
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской 28*

В проспективное исследование были включены 87 пациенток репродуктивного возраста, которым была произведена миомэктомия по поводу субмукозной миомы матки. Иммуногистохимическое исследование показало различия в экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативной активности по Ki-67 и площади сосудистого русла в ткани нормального эндометрия и в субмукозных миомах, сочетающихся с гиперплазией эндометрия. Проведение гормональной терапии в послеоперационном периоде, с учетом данных иммуногистохимии, позволило избежать рецидива заболевания и сохранить репродуктивное здоровье женщины.

**Ключевые слова:** миома, репродуктивная функция

## CLINICO-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF SUBMUCOUS MYOMA OF REPRODUCTIVE AGE

L.A. Sherbakova, T.A. Gustovarova, I.A. Behtereva, L.M. Roshchina  
*Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St. 28, Smolensk, Russia*

In a prospective study included 87 patients of reproductive age who underwent myomectomy performed on submucous uterine fibroids. Expression of estrogen receptor, progesterone, proliferative activity by Ki-67 and the area of vascular tissue in various ruslabyli normal endo- and myometrium and in the submucous myoma, combined with endometrial hyperplasia. Conducting immunohistochemical study of remote fibroids and endometrial can significantly affect the further treatment strategy and help to preserve women's reproductive health.

**Key words:** myoma, reproductive function

В настоящее время отмечается рост частоты миомы матки в общей популяции женщин и, что особенно важно, среди пациенток репродуктивного возраста, у которых в большинстве случаев не решена проблема деторождения [2]. Развитие миомы матки часто является следствием системных нарушений в эндо- и миометрии и сочетается с эндометриозом и гиперпластическим процессом эндометрия. В литературе большое значение в развитии гормонозависимых гиперпластических заболеваний матки придают роли тканевых рецепторов стероидных гормонов [3,5,8]. Синтез рецепторов в матке гормонозависим и происходит под влиянием многих факторов: количества и соотношения половых гормонов и факторов роста, фазы менструального цикла, степени поражения патологическим процессом органа-мишени, нарушения обмена веществ и дисбаланса других гормонов [1,4,7,8].

На современном этапе подходы в лечении миомы матки заключаются в проведении мероприятий, направленных на сохранение матки. Внедрение в практику таких методов хирургического лечения, как лапароскопия, гистерорезектоскопия, позволило расширить возможности проведения миомэктомии, уменьшить операционную травму и риск послеоперационных осложнений, повысить шансы пациентки на реализацию репродуктивной функции [2,4]. Дискуссионными остаются вопросы гормональной терапии в качестве монотерапии данного заболевания, с целью предоперационной подготовки или в послеоперационном периоде, а самое главное, какую группу препаратов выбрать для наибольшей эффективности терапии [2,4,6].

Целью нашего исследования явилась оптимизация ведения больных после хирургиче-

ского лечения субмукозной миомы матки с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания.

### Методика

Проведено обследование 87 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение миомы матки для определения факторов риска развития субмукозной миомы матки, анализа клинического течения заболевания. Для оценки отдаленных результатов в течение 2-4 лет после операции проведен анализ жалоб, клинических проявлений, частоты рецидива заболевания и наступления беременности у 67 женщин. Материалом для иммуногистохимических методов исследования служили миоматозные узлы и ткань эндометрия (30 наблюдений), полученные интраоперационно. В качестве группы относительного контроля использовали ткань нормального миометрия и эндометрия (25 наблюдений), полученную в танатологическом отделении бюро судебно-медицинской экспертизы у женщин репродуктивного возраста, погибших от несчастного случая и не имевших патологии матки. Определяли: маркер пролиферативной активности Ki-67, рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), CD31 для выявления эндотелия и определения площади сосудистого русла. Оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов проводилась полуколичественным методом по D. C. Allred и соавт. (1998). Индекс пролиферации по Ki-67 рассчитывали как среднее значение количества окрашенных ядер на 100 клеток в 10 полях зрения. Площадь сосудистого русла определяли с помощью лицензионной программы «ВидеоТест 4.0».

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин, включенных в исследование составил 33,45 ± 6,95 года. Сопутствующая экстрагенитальная патология была выявлена у 54,0% обследованных пациенток. Около трети (33,3%) женщин курили, 80,5% часто страдали респираторно-вирусными заболеваниями, у 10,7% была выявлена избыточная масса тела, у 17,2% - анемия, причем больше половины из них указывали на неоднократные курсы проводимой антианемиче-

ской терапии. У 54,0% пациенток отмечалась гиперполименорея, болезненные и нерегулярные менструации встречались с одинаковой частотой (17,2%). В итоге у 70,0% пациенток имели место нарушения менструального цикла. Гиперполименорея была ведущим симптомом субмукозной миомы матки.

В структуре гинекологических заболеваний только в 14,9% случаев миома матки встречалась изолированно. Обращает на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний придатков матки (77,0%), гиперпластических процессов эндометрия, в структуре которых полипы отмечались у 22,9% пациенток, гиперплазия эндометрия у 40,2%, из них у 60,1% проводилось от 1 до 3 инструментальных выскабливаний полости матки. Большой удельный вес бесплодия (83,9%) в структуре гинекологической патологии в нашем исследовании, вероятно, связан с тем, что стационар, где проводилось исследование, специализируется по лечению бесплодия. 48,3% женщин не предохранялись от беременности. К барьерным средствам прибегали 19,5% пациенток. Гормональные препараты, преимущественно с лечебной целью, принимали 41,4% женщин. 13,8% использовали внутриматочную контрацепцию. Учитывая, что в нашем исследовании подавляющее большинство женщин страдали бесплодием, то на момент поступления в стационар пациенток, использующих контрацепцию, практически не было. Особое внимание заслуживает анализ наследственной предрасположенности к развитию миомы матки. У матерей и кровных родственников миома матки имела место в 48,3% случаев, в 20,7% выявлялась другая гинекологическая патология.

Таким образом, основными факторами риска развития субмукозной миомы матки у женщин репродуктивного возраста можно считать: наследственную предрасположенность, хронические воспалительные заболевания органов малого таза с частыми рецидивами, травматизацию эндо- и миометрия при проведении инструментального выскабливания полости матки, дисгормональные нарушения в репродуктивной системе.

При проведении клинического и эхографического обследования наличие только субмукозной миомы матки было выявлено у 77,0% пациенток, у 23,0% больных в сочетании с интерстициальной их локализацией. Было проведено оперативное вмешательство следую-

щими доступами: лапаротомия (34,5%), лапароскопия (21,8%), гистерорезектоскопия (40,2%) и гистрерорезезектоскопия с лапароскопической ассистенцией (3,5%).

Перед операцией всем пациенткам проводилось раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии. В наших наблюдениях в 62,1% случаев выявлялась простая гиперплазия эндометрия без атипии. Морфологическому и иммуногистохимическому исследованию подвергались только субмукозные узлы в сочетании с гиперплазией эндометрия. В тканях миоматозных узлов рецепторная зависимость по эстрогену имела следующие показатели: в 56,1% случаев отсутствовала, в 26,4% - наблюдалась слабая рецепторная экспрессия, умеренная и сильная составляли 9,9% и 6,6% соответственно. Анализ экспрессии прогестерона показал преобладание умеренной и сильной рецепторной зависимости, которые составили по 36,3%; слабая рецепторная зависимость наблюдалась в 19,8% случаев, отсутствие - в 6,6% (рис.1).

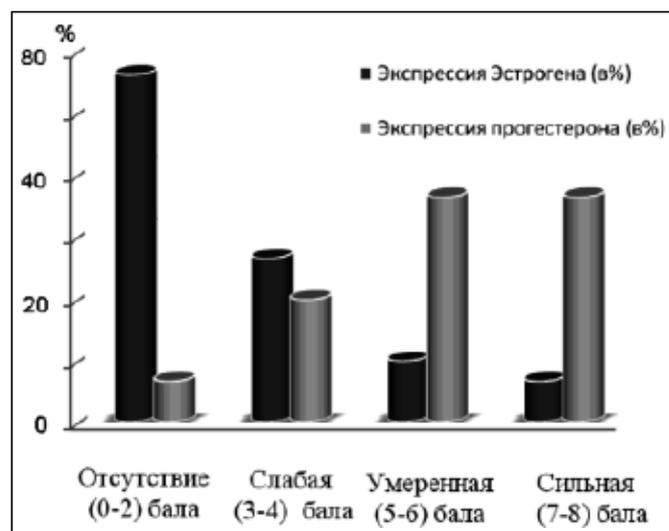


Рис. 1. Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях субмукозных миом матки

В контрольной группе миометрий был представлен гладкомышечными волокнами, сосуды имели типичное гистологическое строение, соединительнотканые прослойки тонкие. Показатели экспрессии стероидных гормонов были следующими: в 78,6% имело место отсутствие рецепторной зависимости, слабая к прогестерону составила 21,1%, на долю умеренной и сильной рецепторной зависимости пришлось менее 1% (рис.2). Индекс пролиферативной активности в тканях миоматозных узлов был низкий и находился в интервале от

0 до 15%, в нормальном миометрии он равнялся нулю, позитивных клеток по Ki-67 мы не обнаружили.

Сосуды в миоматозных узлах имели типичное гистологическое строение, при этом площадь сосудистого русла была в среднем меньше на 8,78% по сравнению с тканью неизмененного миометрия, что, вероятно, обусловлено тем, что встречались преимущественно простые формы лейомиом, для которых характерна зрелая строма с очагами гиалиноза и малым количеством сосудов. Уменьшение площади сосудистого русла влияет на чувствительность миомы матки к экзогенным гормонам путем нарушения доставки лекарственных препаратов к клеткам-мишеням.

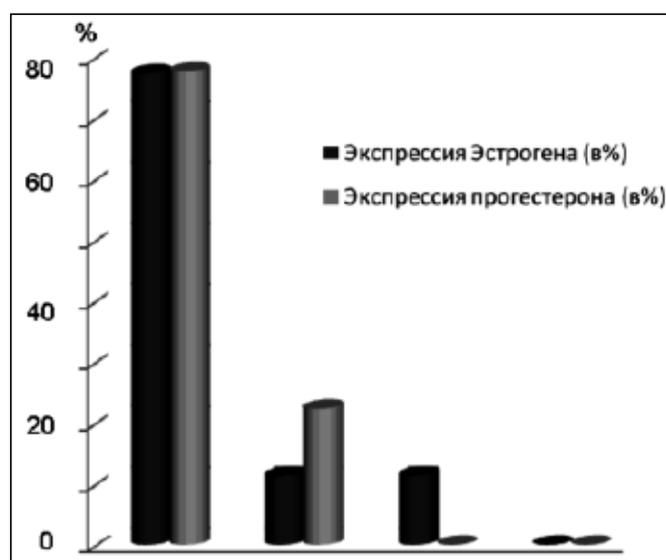


Рис. 2. Показатели рецепторной зависимости в тканях нормального миометрия

При микроскопии гиперплазированного эндометрия выявлено его утолщение, отсутствие деления на компактный и спонгиозные слои, наличие кистозно-расширенных желез. Экспрессия ER и PR была различной. Сильная экспрессия ER наблюдалась в строме в 40,9%, в железах - в 63,9%, отсутствие экспрессии в строме - в 13,9%, в железах - в 16,3% случаев. Обращала на себя внимание сильная рецепторная зависимость к PR, составившая 53,1% в строме и 50,3% в железах. Негативную реакцию в строме мы наблюдали в 3,3%, в железах - 26,3%. Полученные результаты можно объяснить забором материала в секреторную фазу менструального цикла (рис. 3).

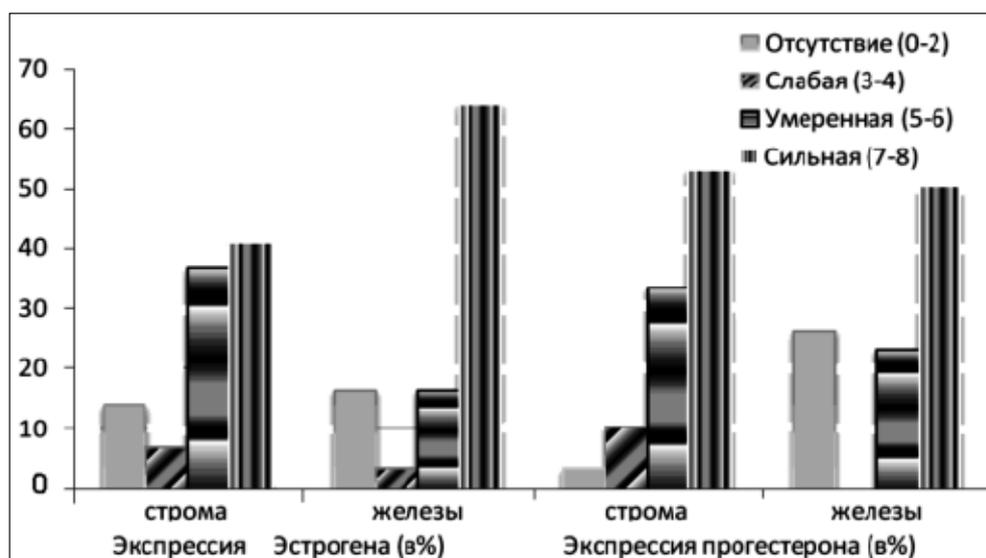


Рис. 3. Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях при гиперплазии эндометрия

Пролиферативная активность по Ki-67 в 95,7% случаев была низкая как в клетках стромы, так и железах. Умеренная пролиферативная активность наблюдалась лишь в 3,3% случаев, что, вероятно, было обусловлено преобладанием простой формы железистой гиперплазии.

Анализ площади сосудистого русла показал ее увеличение на 6,0% при гиперплазии эндометрия по сравнению с неизменным эндометрием.

В отличие от миоматозных узлов и нормального эндометрия мы наблюдали увеличение площади сосудистого русла в тканях гиперплазированного эндометрия и высокий уровень экспрессии стероидных гормонов. Данный факт наводит на мысль, что мы наблюдаем два противоположных процесса в одном органе, которые могут быть еще одной из причин неэффективности гормонального лечения у пациенток с сочетанной патологией, тем самым возникают предпосылки отказа от консервативного лечения и необходимость хирургического вмешательства.

В послеоперационном периоде с целью улучшения репаративных процессов в ране, профилактики рецидива заболевания и контрацепции назначалась гормональная терапия. Проанализировать отдаленные результаты удалось у 67 женщин, они были разделены на 2 группы. В первую вошли 30 пациенток, которым гормональные препараты назначались с учетом иммуногистохимических данных. Вторую группу составили 37 женщин, получавших лечение только на основании морфологического исследования миомы и эндометрия. 30,0% пациенток первой группы, имевших сильную рецепторную зависимость к эстрогенам или прогестерону, по-

вышенную пролиферативную активность, а также в тех случаях, когда имелись различия в миоме и эндометрии, получали агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ). В 43,3% случаев, когда отмечалась умеренная экспрессия рецепторов стероидных гормонов, назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК). 26,7% женщин, с наличием рецепторов к прогестерону в эндометрии в сочетании с эстрогензависимой миомой матки, была введена левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль (ВМС «Мирена»). Во второй группе КОК получали - 45,9%, агонисты ГнРГ - 27,0%, прогестины - 27,1%, из них в виде ВМС «Мирена» - 10,8%, дидрогестерон («Дюфастон») - 16,3%. Длительность терапии составляла 6 месяцев, за исключением тех женщин, которые были не заинтересованы в наступлении беременности и им была введена ВМС «Мирена» на 5 лет. Проведенный анализ отдаленных результатов показал, что во второй группе частота рецидива миомы матки была в 2 раза выше, чем в первой группе. За наблюдаемый период беременность наступила в первой группе в 26,6% случаев, во второй в 21,6% случаев.

Таким образом, проведенные исследования показали, что основным методом лечения субмукозной миомы матки следует считать хирургический. Исследования экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативной активности и площади сосудистого русла эндометрия могут существенно повлиять на выбор гормональной терапии в послеоперационном периоде, и способствовать сохранению органа и реализации репродуктивной функции женщины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корников Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
2. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Клиническая гинекология: Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 616 с.
3. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблема патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 236 с.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
5. Buek J. Management options for uterine fibroid tumors // Amer. Fam. Physician. – 2007. – V.75, №10. – P. 1452-1453.
6. Hutching F.L. Jr. Uterine fibroids. Diagnosis and indications for treatment. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 1995. – V.22. №4. – P. 659-665.
7. Rein M.S. Advances in uterine leiomyome research: the progesterone hypothesis. // Environ Health Perspect. – 2000. – V.108. – P. 791-793.
8. Shutter J., Wright T.C., // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2005. – V. 24, N 4. – P. 313-318.