

Опыт лечения пролиферативных процессов матки у женщин, страдающих бесплодием

Л.А. Щербакова, Т.А. Густоварова, А.Н. Иवानян, А.Т. Бурак
Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО
Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России
Контакты: Людмила Александровна Щербакова ludmila.73@inbox.ru

В исследование включены 70 пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, которым была выполнена миомэктомия по поводу субмукозной миомы матки. Иммуногистохимическое исследование показало различия в экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативной активности по Ki-67 и площади сосудистого русла как в ткани нормального эндо- и миометрия, так и в тканях субмукозных миом матки, сочетающихся с гиперплазией эндометрия. Установлено, что проведение гормональной терапии в послеоперационном периоде с учетом данных иммуногистохимии позволяет снизить частоту развития рецидивов и сохранить репродуктивное здоровье женщины.

Ключевые слова: бесплодие, субмукозная миома матки, патология эндометрия

Experience in treating uterine proliferative processes in infertile women

L.A. Shcherbakova, T.A. Gustovarova, A.N. Ivanyan, A.T. Burak
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education,
Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

The study enrolled 70 reproductive-aged patients with infertility, who had undergone myomectomy for submucous uterine myoma. An immunohistochemical study showed differences in estrogen and progesterone receptor expressions, proliferative activity determined by Ki-67, and vascular bed areas in both intact endo- and myometrial tissues and submucous uterine myoma ones associated with endometrial hyperplasia. Postoperative hormonal therapy in terms of immunohistochemical evidence was ascertained to reduce the incidence of recurrences and to maintain the reproductive health of a woman.

Key words: infertility, submucous uterine myoma, endometrial pathology

Введение

Частота бесплодного брака, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 8–18 % [1, 2]. Актуальность данной проблемы в современной медицине определила интенсивное развитие репродуктивной эндокринологии, вспомогательных технологий репродукции, органосохраняющих операций [3, 4]. Наряду с существующей тенденцией современных женщин к рождению детей в более позднем возрасте увеличивается и количество факторов бесплодия. Одним из факторов женского бесплодия является миома матки, часто сочетающаяся с патологией эндометрия [1, 5–7]. Развитие данных заболеваний, которые многие авторы объединяют термином «пролиферативные процессы матки», имеет сложные и до конца не изученные патофизиологические механизмы системных нарушений в организме, приводящие к изменениям в эндо- и миометрии [2, 8]. В клинической картине бесплодия наиболее неблагоприятной разновидностью локализации миомы считается субмукозное расположение миоматозного узла, сопровождающееся деформацией полости матки, а в сочетании с патоло-

гией эндометрия — нарушением процесса имплантации, которое при наступлении беременности может привести к невынашиванию, возникновению осложнений как в период гестации, так и во время родов и в послеродовом периоде. Основным методом терапии миомы матки на сегодняшний день остается хирургическое лечение, поэтому важным этапом после операции является проведение мероприятий, направленных на полноценную репарацию миометрия, профилактику рецидива заболевания и подготовку организма к наступлению беременности [2, 5, 6, 9].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор дискуссионный характер носят вопросы о роли миомы матки в развитии бесплодия, методах хирургического и гормонального лечения, что особенно актуально в репродуктивном возрасте при нереализованной функции деторождения.

Цель исследования — изучение клинико-морфологических особенностей течения пролиферативных процессов матки у пациенток, страдающих бесплодием, для разработки тактики их ведения после хирургического лечения субмукозной миомы матки.

Материалы и методы

Обследованы 70 пациенток с бесплодием, которым было проведено хирургическое лечение субмукозной миомы матки: в 36 (51,4 %) случаях — путем гистерорезектоскопии, в 24 (34,3 %) — с помощью лапароскопического доступа и в 10 (14,3 %) — посредством лапаротомии. Изучали факторы, способствующие развитию миомы матки и бесплодия, характер клинического течения заболевания. Отдаленные результаты (жалобы, клинические проявления, характер менструальной функции, частота развития рецидива заболевания и восстановление фертильности) были оценены у 67 пациенток спустя 2–4 года после операции. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования миоматозных узлов и ткани эндометрия проведены в 30 наблюдениях. В качестве группы относительного контроля ($n = 25$) использовали ткань нормального эндо- и миометрия, полученную в танатологическом отделении бюро судебно-медицинской экспертизы у женщин репродуктивного возраста, погибших от несчастного случая и не имевших патологии матки. Устанавливали маркер пролиферативной активности Ki-67, рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), CD31 для выявления эндотелия и определения площади сосудистого русла. Оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов проводилась полуколичественным методом по D.C. Allred et al. (1998). Индекс пролиферации по Ki-67 рассчитывали как среднее значение количества окрашенных ядер на 100 клеток в 10 полях зрения. Площадь сосудистого русла вычисляли с помощью лицензионной программы ВидеоТест 4.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин составил $33,45 \pm 6,95$ года. При анализе времени возникновения патологии было выявлено, что длительность существования как бесплодия, так и миомы у этих пациенток на момент операции колебалась от 1 года до 10 лет. Следует отметить, что у каждой 4-й пациентки с первичным бесплодием прошло более 5 лет с момента установления диагноза, а у подавляющего большинства из них не были известны причины бесплодия. У 31 из 37 женщин с вторичным бесплодием длительность заболевания не превышала 5 лет, и практически все они проходили обследование. У пациенток с вторичным бесплодием роды были зафиксированы в 22 случаях, остальные беременности закончились невынашиванием ($n = 5$) или медицинским абортom.

У больных с миомой матки, особенно при нарушении у них репродуктивной функции, важным является вопрос о характере и степени отягощенности гинекологического анамнеза, поскольку часто затруднительно определить приоритетную роль самой миомы или сопутствующей патологии в патогенезе развития беспло-

дия. При анализе факторов риска развития бесплодия только один фактор — миома матки — присутствовал у 22 (31,4 %) пациенток (см. табл.). Во всех остальных случаях миома сочеталась как минимум еще с одним фактором.

Факторы риска развития бесплодия

Факторы риска	Число пациенток ($n = 70$)	
	абс.	%
Только миома	22	31,4
Воспалительные заболевания органов малого таза:	48	68,6
с образованием гидросальпинксов	6	8,6
с образованием сактосальпинксов	10	14,3
Эндометриоз	5	7,1
Кисты яичников	5	7,1
Синдром поликистозных яичников	7	10
Гиперпластические процессы эндометрия:	32	45,7
полипы	10	14,2
гиперплазия	22	31,4
Прерывания беременности в анамнезе:	28	40
самопроизвольные выкидыши	5	7,1
замершая беременность	4	5,7
Нарушение менструального цикла	54	77,1
Операции на органах малого таза	21	30

Таким образом, развитие субмукозной миомы матки у каждой 3-й пациентки может являться единственным фактором формирования бесплодия, однако у подавляющего большинства женщин отмечается сочетание миомы матки и сопутствующей гинекологической патологии, среди которой на 1-е место выходят воспалительные заболевания органов малого таза, патология эндометрия и эндокринные нарушения.

Сопутствующая экстрагенитальная патология была обнаружена у 52,9 % обследованных пациенток. Около 1/3 (32,9 %) женщин курили, 10 % имели избыточную массу тела, у 18,6 % — зарегистрирована анемия. У каждой 2-й больной с одинаковой частотой (18,6 %) встречались гиперполименорея и болезненные и нерегулярные менструации. Анализ наследственной предрасположенности к развитию миомы матки показал, что у матерей и кровных родственников пациенток данное заболевание имело место в 48,6 % случаев, а в 20 % наблюдений присутствовала другая гинекологическая патология.

По данным эхографического исследования, наличие только субмукозной миомы матки было выявлено у 74,3 % пациенток, у 25,7 % – в сочетании с интерстициальной локализацией. Осуществление отдельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии перед операцией позволило уточнить локализацию и размеры миоматозного узла и провести морфологическое исследование эндометрия, по результатам которого в 60 % наблюдений была верифицирована простая гиперплазия без атипии. Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало различную рецепторную зависимость по уровням эстрогена и прогестерона (рис. 1), пролиферативную активность клеток и площадь сосудистого русла в нормальном и измененном эндо- и миометрии.



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

Анализ показал, что в миоматозных узлах преобладала умеренная и сильная экспрессия к РП, в сумме превышающая 70 % наблюдений, что указывает на важную роль именно прогестерона в пролиферации гладкомышечных клеток миомы. В наших исследованиях сильная и умеренная экспрессия к РЭ была зарегистрирована лишь в 16,5 % случаев.

В группе контроля в 78,6 % наблюдений имело место отсутствие рецепторной зависимости к обоим стероидным гормонам, слабая экспрессия РП отмечалась в 21,1 %, слабая и умеренная экспрессия РЭ – в 10 % случаев (рис. 2).

Индекс пролиферативной активности в тканях миоматозных узлов был низким и находился в интервале от 0 до 15 %, в нормальном миометрии он равнялся нулю, позитивных клеток по Ki-67 нами не обнаружено.

Сосуды в миоматозных узлах имели типичное гистологическое строение, при этом площадь сосудистого русла была в среднем меньше на 8,78 % по сравнению с таковой в ткани неизмененного миометрия, что, вероятно, обусловлено тем, что встречались преимущественно простые формы лейомиом, для которых характерна зрелая строма с очагами гиалиноза и малым количеством сосудов.

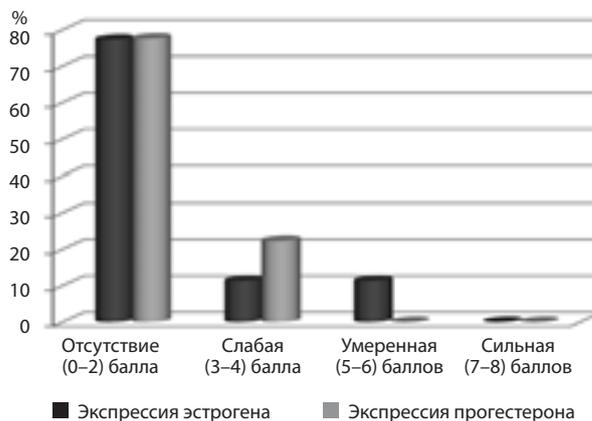


Рис. 2. Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях нормального миометрия

При иммуногистохимическом анализе гиперплазированного эндометрия преобладала экспрессия РЭ, что указывает на избыточное эстрогенное влияние и формирование патологически измененного эндометрия. Сильная экспрессия РЭ в строме наблюдалась в 40,9 %, в железах – в 63,9 % случаев. Сильная рецепторная зависимость к РП, составившая 53,1 % в строме и 50,3 % в железах, соответствовала секреторной фазе менструального цикла, во время которой и осуществлялся забор материала для исследования (рис. 3).

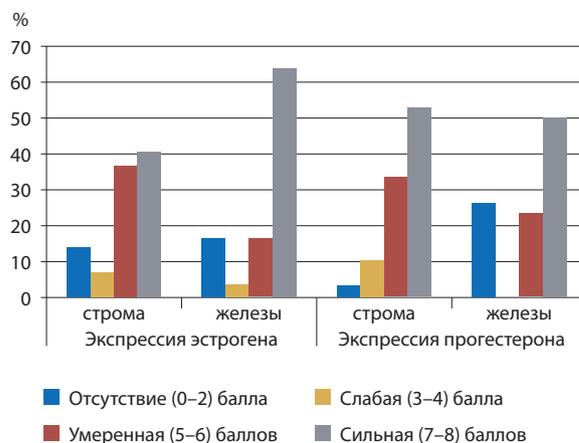


Рис. 3. Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях при гиперплазии эндометрия

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

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

В отличие от миоматозных узлов и нормального эндометрия нами были отмечены увеличение площади сосудистого русла в тканях гиперплазированного эндометрия и высокий уровень экспрессии РЭ. Данный факт наводит на мысль о двух противоположных процессах в одном органе, что может являться еще одной из причин формирования бесплодия, неэффективности гормонального лечения и прогрессирования заболевания.

После проведения хирургического лечения с целью улучшения репаративных процессов в матке, профилактики рецидива заболевания и контрацепции в комплекс терапевтических мероприятий входила и гормональная терапия. Проанализировать отдаленные результаты удалось у 67 женщин, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 30 пациенток, гормональные препараты которым назначались с учетом иммуногистохимических данных. Вторую группу составили 37 женщин, получавших лечение только на основании морфологического исследования миомы и эндометрия. У 19 (63,3 %) пациенток 1-й группы, имевших сильную рецепторную зависимость к эстрогенам или прогестерону, повышенную пролиферативную активность, а также при существовании различий в миоме и эндометрии применяли агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ), остальные 11 (36,7 %) женщин получали комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Во 2-й группе КОК были использованы у 45,9 %, агонисты ГнРГ – у 27 %, прогестины – у 27,1 % пациенток. Длительность терапии составляла 6 мес. Для оценки состояния эндо- и миометрия проводили ультразвуковое исследование спустя 3, 6 и 12 мес после операции. Гистероскопию

с биопсией эндометрия выполняли через 9 мес после миомэктомии или спустя 3 мес после отмены гормонального лечения. По характеру менструальной функции и наличию жалоб достоверной разницы в обеих группах не выявлено. Однако пациентки 2-й группы, независимо от группы препарата, несколько чаще указывали на нарушения менструального цикла по типу «кровотечений прорыва» или нерегулярных мажущих кровянистых выделений. В 1-й группе у 2 больных имел место рецидив заболевания спустя 3 года после операции, обеим пациенткам проведена программа экстракорпорального оплодотворения, оказавшаяся неэффективной.

Во 2-й группе в 5 случаях (в 2,5 раза выше, чем в основной группе) зафиксирован рецидив миомы. Частота наступления беременности в течение наблюдаемого периода в 1-й группе составила 26,6 %, во 2-й – 21,6 %.

Выводы

Проведенные исследования продемонстрировали, что миома может быть единственным фактором формирования бесплодия, однако в подавляющем большинстве случаев она сочетается с другой гинекологической патологией. Основным методом лечения субмукозной миомы матки на сегодняшний день следует считать хирургический. Исследования экспрессии РЭ, РП, пролиферативной активности и площади сосудистого русла эндо- и миометрия в послеоперационном периоде могут оказать существенное влияние на выбор гормональной терапии, направленной на сохранение и реализацию репродуктивной функции женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесплодный брак. Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
2. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблема патогенеза и патогенетической терапии. СПб.: ЭЛБИ, 2000.
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: МИА, 2006.
4. Hutching F.L.Jr. Uterine fibroids. Diagnosis and indications for treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22(4):659–65.
5. Корников Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008.
6. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Клиническая гинекология: Учебное пособие. М.: МИА, 2009.
7. Shutter J., Wright T.C. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(4):313–8.
8. Rein M.S. Advances in uterine leiomyome research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl):791–3.
9. Buek J. Management options for uterine fibroid tumors. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1452–3.