

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ АППАРАТ ЭНДОМЕТРИЯ

THE EFFECT OF THE TRANSFERRED TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS ON THE RECEPTOR APPARATUS OF THE ENDOMETRIUM

**L. Tselkovich
R. Balter
A. Ibragimova
T. Ivanova
A. Trebunskikh
N. Ayupova
E. Blazhnova**

Summary. The results of a comparative analysis of the effect on the state of the receptor apparatus of the endometrium of various types of therapy for uterine fibroids — conservative myomectomy and embolization of the uterine arteries are considered. 177 patients with uterine fibroids associated with infertility were examined. By processing statistical data, it was revealed that the reception of the endometrium in women who have undergone treatment of uterine fibroids is determined not by the type of intervention, but by the features of the hemodynamics of myomatous nodes, as well as their location in relation to the uterine wall.

Keywords: uterine fibroids, conservative myomectomy, embolization of uterine arteries, progesterone receptors, estrogen receptors.

Целкович Людмила Савельевна

*Д.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет*

Балтер Регина Борисовна

*К.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет
sataraoobs gyn2@yandex.ru*

Ибрагимова Алина Ришатовна

*К.м.н., доцент, Самарский государственный
медицинский университет
a.r.ibragimova@samsmu.ru*

Иванова Татьяна Владимировна

*К.м.н., доцент, Самарский государственный
медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru*

Требунских Анна Сергеевна

*Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет; врач — акушер-гинеколог
ГБУЗ СО СГП № 3, РФ, г. Самара*

Аюпова Надежда Тахировна

*Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет*

Блажнова Елена Михайловна

*Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет*

Аннотация. Рассматриваются результаты сравнительного анализа влияния на состояние рецепторного аппарата эндометрия, различных видов терапии миомы матки — консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий. Обследовано 177 пациенток с миомой матки, ассоциированной с бесплодием. Путем обработки статистических данных выявлено, что рецепцию эндометрия у женщин, перенесших лечение миомы матки, определяет не вид вмешательства, а особенности гемодинамики миоматозных узлов, а также их расположение по отношению к стенке матки.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, эмболизация маточных артерий, прогестероновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы.

Имеющиеся литературные данные о рецептивности эндометрия у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием, показали, что у данных пациенток имеется дисбаланс индекса соотношения ПЭ/ЭР. Было отмечено повышение уровня ПР (прогестероновых рецепторов) и снижение уровня ЭР (эстрогеновых рецепторов). Установлено, что у женщин с миомой матки большое число ПЭ (преэклампсия) при-

водит не только к росту узлов миомы, но и нарушает рецептивность эндометрия, что обуславливает невозможность процессов имплантации [1].

Аналогичные нарушения рецепции эндометрия были выявлены у женщин с неудачными попытками ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение), которые не имели миоматозных опухолей [2]. Проведенные

иммуногистохимические исследования эндометрия в период «имплантационного окна» у 36 женщин с неудачными попытками ЭКО, в сравнении с шестью женщинами репродуктивного возраста без нарушений репродукции, свидетельствовали о том, что в 60% биоптат эндометрия показал снижение количества ЭР [3, 4]. Сравнение полученных результатов, приведенных выше, объясняет причину неудач ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) и потенцирует необходимость проведения восстановления нормальной рецепции эндометрия у женщин с миомой матки [5–7].

С другой стороны, в 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа 28 исследований по результативности 9189 протоколов ЭКО у женщин с интрамуральными миомами матки. Данные указывали на то, что у женщин с интрамуральной миомой, не деформирующей полость матки, выявлено статистически достоверное снижение числа живорождений по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста (RR = 0,82, 95% ДИ: 0,73–0,92, $p = 0,005$). В этой же группе отмечался высокий уровень достоверного снижения числа случаев клинической беременности (RR = 0,86, 95% ДИ: 0,80–0,93, $p = 0,0001$) и имплантаций (RR = 0,90, 95% CI: 0,813–1,00, $p = 0,04$). Кроме того, у женщин с миомой матки, по сравнению с аналогичными показателями пациенток без миомы матки (RR = 1,27, 95% CI: 1,08–1,50, $p = 0,004$) [8], был достоверно выше удельный вес выкидышей. Аналогичные исследования были опубликованы в 2013 г. Тогда авторы также проводили параллели между успешностью проведения ВРТ и интрамуральным расположением миоматозных узлов [9–11].

Цель

Целью данного исследования стал сравнительный анализ состояния рецепции эндометрия у женщин с различными вариантами лечения миомы матки. Для его выполнения обследовано 177 пациенток. У 85 из них была проведена миомэктомия, не затрагивающая эндометрий — они составили основную группу, у 92 — проведена эмболизация маточных артерий. У всех женщин миома матки ассоциировалась с бесплодием, поэтому пациентки готовились к поведению протокола ЭКО.

Оценка состояния эндометрия осуществлялась перед проведением протокола ЭКО, включала выраженность экспрессии и содержания прогестероновых и эстрогеновых ядерных рецепторов. Забор эндометрия осуществлялся путем аспирации полости матки, которая проводилась на 21–23 день менструального цикла.

Содержание рецепторов определяли полуколичественным методом, оценивая интенсивность окра-

шивания полученного материала в баллах от 0 до 3 (0 — нет окрашивания; 1 — слабое окрашивание; 2 — умеренное окрашивание; 3 — выраженное окрашивание). Экспрессию рецепторов оценивали по стандартной гистологической формуле:

$$(H\text{-SCORE}): \sum Pi (i+1);$$

где i — интенсивность окрашивания,

Pi — процент окрашивания эпителиальных, железистых или стромальных клеток для каждой интенсивности от 0 до 100%.

Нормальным соотношением ЭР/ПР в строме считали 1:2–1:5 на 21–23 день менструального цикла.

Для оценки полученного материала использовался Микроскоп «Leica», «Leica Microsystems Wetzlar GmbH» (Германия). Фотографирование препаратов проводилось камерой AxioCam ERc 5s, морфометрия и обработка оцифрованных изображений проводились с помощью программы ToupTek ToupView 4.10.

Все полученные результаты статистически обрабатывались в соответствии с «ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения». Оценка значимости различий полученных результатов проводилась с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок, а также критерия согласия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем значимости считалось значение $p < 0,05$.

Рассматривая полученные результаты укажем, что уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов у женщин, перенесших ЭМА в строме эндометрия, был статистически значимо ниже, чем у пациенток, перенесших миомэктомию — 0,23(0,1) против 0,54(0,1), $p = 0,03$. В поверхностном и железистом компоненте эндометрия различий экспрессии эстрогеновых рецепторов не было. Так, средний уровень экспрессии ядерных эстрогеновых рецепторов в поверхностном эпителии в основной группе составил 1,23(0,1) балла, в группе сравнения — 1,28(0,2) балла, $p = 0,8$. В железистом эпителии — 1,12(0,2) и 1,92(0,2) балла соответственно, $p = 0,4$.

При этом содержание прогестероновых рецепторов в железистом компоненте эндометрия у женщин с миомэктомией было статистически значимо выше, чем у женщин, перенесших ЭМА (таблица 1).

Уровень прогестероновых ядерных рецепторов в поверхностном эпителии в основной группе составил 1,8(0,2), в группе сравнения — 1,9(0,2), $p = 0,72$. В железистом эпителии 1,98(0,1) и 1,62(0,1) соответственно,

Таблица 1. Уровень экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в эндометрии женщин сравнимых групп (H-SCORE)

Показатель	Основная группа, (n=85)	Группа сравнения, (n=92)	P ₁₋₂
Поверхностный эпителий	1,8(0,2)	1,9(0,2)	0,72
Железистый эпителий	1,98(0,1)	1,62(0,1)	0,01
Строма	1,45(0,2)	1,22(0,1)	0,3

Примечание. p₁₋₂ — показатель статистической значимости различий показателей в группах

Таблица 2. Экспрессия ядерных рецепторов эстрогенов у женщин с миомэктомией, абсолютное значение

Экспрессия ЭР		Субсерозная миома, (n = 35)	Субмукозная миома, (n = 12)	Интрамуральная миома, (n = 38)
Эпителий поверхностный	Слабая	4	3	9
	Умеренная	17	5	12
	Выраженная	14	4	17
Строма	Слабая	16	2	10
	Умеренная	11	3	14
	Выраженная	8	7	14
Железы	Слабая	14	4	12
	Умеренная	19	2	17
	Выраженная	2	6	9
χ ²		18,507	2,890	3,785
p		< 0,001	0,577	0,436

p=0,01. В строме достоверных различий выявлено не было — 1,45(0,2) и 1,22(0,1) соответственно, p=0,3.

Среднее соотношение содержания ЭР/ПР, определяющее возможности имплантации, в основной группе в поверхностном эпителии составило 0,6(0,1), в железистом эпителии — 0,7(0,08) и в строме — 0,18(0,03). В группе сравнения: 0,7(0,1); 0,5(0,07) и 0,3(0,06), соответственно.

Отметим, что, несмотря на отсутствие различий в средних результатах, индивидуальные показатели внутри групп женщин существенно различались, поэтому, для объективизации выводов, было принято решение рассмотреть рецепцию эндометрия в зависимости от расположения миоматозных узлов, поскольку последняя в определенной мере зависит от гемодинамики и возможности восстановления эндометрия после проведенного лечебного вмешательства (таблица 2)

У женщин с субсерозной миомой матки экспрессия рецепторов поверхностного и железистого эпителия была статистически значимо выше, чем в строме: значение критерия χ² составило 18,507. При этом критическое значение χ² при уровне значимости p = 0,01 составило

13,277, связь между факторным и результативным признаками была статистически значима при уровне значимости p < 0,01, уровень значимости p < 0,001.

У пациенток с субмукозной миомой матки [12] матки значимых различий в экспрессии ядерных рецепторов эстрогенов выявлено не было. Значение χ² составило 2,890. Критическое значение χ² при уровне значимости p < 0,05 составило 9,488. Связь между факторным и результативным признаками была статистически незначима, p = 0,577. Что касается женщин с интрамуральной миомой матки, то у них также не выявлялось статистически значимых различий в экспрессии ядерных рецепторов эстрогенов в эндометрии. Значение критерия χ² составило 3,785. Критическое значение χ² при уровне значимости p < 0,05 составило 9,488. Связь между факторным и результативным признаками была статистически незначима, уровень значимости p > 0,05. Уровень значимости p = 0,436.

Определено, что преобладание эстрогеновых рецепторов (рисунок 1) в поверхностных и железистых клетках эндометрия у женщин основной группы с субсерозной миомой матки обусловлено малым влиянием миомэктомии на васкуляризацию эндометрия. Это от-

Таблица 3. Экспрессия ядерных рецепторов прогестерона у женщин основной группы, абсолютное значение

Экспрессия ЭР		Субсерозная миома, (n = 35)	Субмукозная миома, (n = 12)	Интрамуральная миома, (n = 38)
Эпителий поверхностный	Слабая	2	1	3
	Умеренная	11	3	14
	Выраженная	22	8	21
Строма	Слабая	4	2	6
	Умеренная	9	5	10
	Выраженная	14	5	22
Железы	Слабая	5	6	11
	Умеренная	18	2	16
	Выраженная	12	4	11
χ^2		6,574	7,596	10,411
p		0,161	0,108	0,035

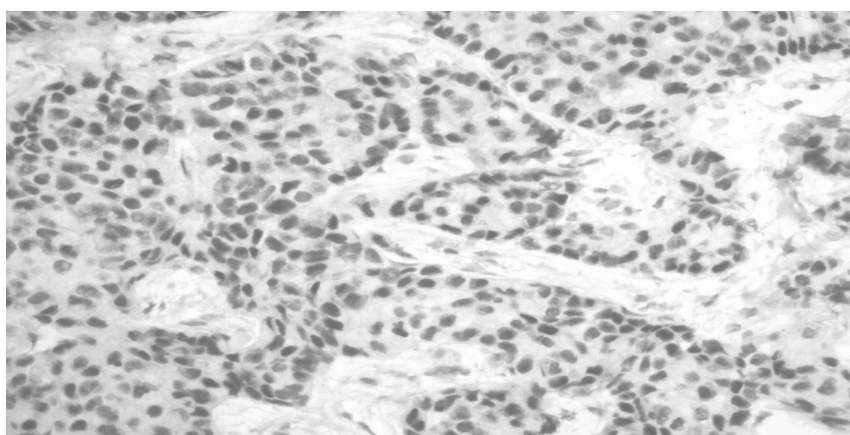


Рис. 1. Экспрессия эстрогеновых рецепторов (пациентка Б-ва, собственное наблюдение, х400, основная группа)

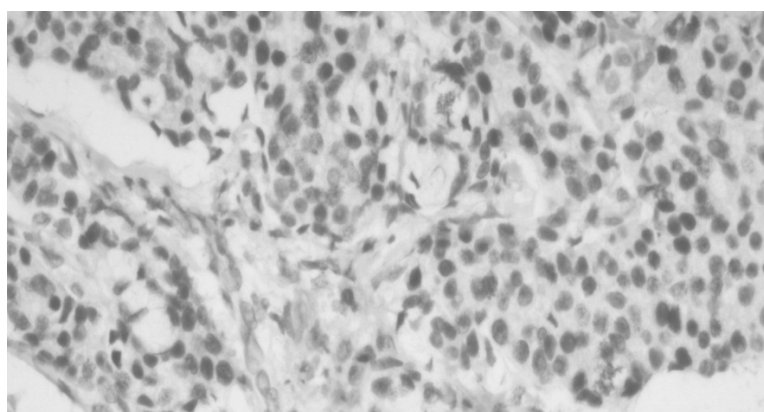


Рис. 2. Экспрессия прогестероновых рецепторов (пациентка Б-ва, собственное наблюдение, х400, основная группа)

Таблица 4. Экспрессия ядерных рецепторов эстрогенов у женщин, перенесших ЭМА, абсолютное значение

Экспрессия ЭР		Субсерозная миома, (n = 51)	Субмукозная миома (n = 28)	Интрамуральная миома (n = 13)
Эпителий поверхностный	Слабая	6	10	6
	Умеренная	24	12	5
	Выраженная	21	6	2
Строма	Слабая	26	9	3
	Умеренная	22	14	7
	Выраженная	3	5	3
Железы	Слабая	7	9	6
	Умеренная	22	11	4
	Выраженная	22	8	3
χ^2		34,569	1,187	2,325
p		< 0,001	0,881	0,677

Таблица 5. Экспрессия ядерных рецепторов прогестерона у женщин, перенесших ЭМА, абсолютное значение

Экспрессия ЭР		Субсерозная миома, (n = 51)	Субмукозная миома, (n = 28)	Интрамуральная миома, (n = 13)
Эпителий поверхностный	Слабая	11	8	4
	Умеренная	29	11	7
	Выраженная	11	9	2
Строма	Слабая	10	6	3
	Умеренная	18	12	7
	Выраженная	23	10	3
Железы	Слабая	18	9	4
	Умеренная	19	11	6
	Выраженная	14	8	3
χ^2		11,162	0,890	0,532
p		0,025	0,927	0,971

личает их от пациенток с интрамуральным или субмукозным расположением узлов, при котором площадь васкуляризации эндометрия существенно больше и, соответственно, модификации гемодинамики в эндометрии также меняются.

Уровень экспрессии ядерных рецепторов прогестерона отражены в таблице 3, рисунок 2.

Рассматривая экспрессию прогестероновых рецепторов у женщин основной группы, отметим, что у женщин с субсерозной миомой матки значение χ^2 составило 6,547. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составило 9,488. Связь между факторным и результативным признаками также была статистически не значимой, $p = 0,161$. Аналогичные результаты в отношении прогестероновых рецепторов были получены нами и в подгруппе пациенток с субмукозным расположением миоматозных узлов. Значение

критерия χ^2 составило 7,596. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p > 0,05$ составило 9,488, связь между факторным и результативным признаками была статистически незначимой, $p = 0,108$.

У женщин с интрамуральной миомой матки экспрессия прогестероновых рецепторов в строме оказалась статистически значимо ниже, чем в железах и поверхностном эпителии. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0.05$ составило 9,488.

Отмечено, что в основной группе женщин, в случаях субсерозного расположения миоматозных узлов, после лечения сохранялась достаточно высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов в строме эндометрия при умеренном распределении прогестероновых рецепторов. В то же время у женщин с интрамуральной миомой матки было зафиксировано снижение прогестероновых рецепторов в строме эндометрия при

средних показателях экспрессии эстрогеновых рецепторов во всех эндометриальных структурах.

У женщин, перенесших ЭМА, рецепция эндометрия также зависела от расположения миоматозных узлов (таблица 4).

Было установлено, что значимые различия в экспрессии ядерных рецепторов к эстрогенам имели место только у женщин с субсерозной миомой матки. У этих пациенток экспрессия рецепторов в эпителиоцитах и железах была статистически значимо выше, чем в строме. Критическое значение χ^2 составило 13,277, $p < 0,01$. При другом расположении миоматозных узлов различия в экспрессии эстрогеновых рецепторов выявлено не было.

Результаты экспрессии рецепторов к прогестерону представлены в таблице 5.

У женщин с субсерозной миомой матки отмечалось статистически значимое повышение экспрессивности прогестероновых рецепторов в строме эндометрия ($p = 0,025$). У женщин с субмукозной и интрамуральной миомой матки значимого повышения экспрессии прогестероновых рецепторов в структурах эндометрия выявлено не было.

В связи с вышеизложенным сделан вывод о том, что рецепцию эндометрия у женщин, перенесших лечение миомы матки, определяет не вид вмешательства, а расположение миоматозных узлов по отношению к стенке матки, а также особенности их гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурыкина П.Н., Файзулина Н.М. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2012. Т. 8. № 2. С. 42–48.
2. Narangama D.K., Bulmer J.N., Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health*. 2016. Т. 12 (1). P. 3–13.
3. Крылова, Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62. № 2. С. 63–74.
4. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Левишвили, Т.А. Демур, Н.Г. Мишиева и др. // Акушерство и гинекология. 2012. Т. 4. № 1. С. 65–9.
5. Сохранение репродуктивной функции при шеечной беременности путем применения эмболизации маточных артерий / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, И.З. Блюмина и др. // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 87.
6. Khan F.Z.A., Itua I. Navigating through the maze of caesarean myomectomy: generating evidence. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2019. Т. 8 (11). P. 4646–53.
7. Clinical and pathological characteristics, pathological reevaluation and recurrence patterns of cellular leiomyomas: a retrospective study in 76 patients / R. Rothmund, R.R. Kurth, N.M. Lukasinski, et al // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Т. 171 (2). P. 358–61.
8. Wang X., Chen L. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer // *An Updated Meta-Analysis. Biomed. Res. Int.* 2018. P. 59.
9. Guven S., Kart C., Unsal M.A., Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI-ET outcome // *Re-prod Biol. Endocrinol.* 2013. № 11 (1). P. 102.
10. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception / Y. Khalaf, C. Ross, T. El-Toukhy, et al // *Human Reproduction*. 2006. № 21. P. 2640–4.
11. Ramzy A.M., SattarM., Amin Y. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1998. № 13 (1). P. 198–202.
12. Целкович Л.С., Требунских А.С., Балтер Р.Б. Характер и оценка течения настоящей беременности у женщин с миомой матки, перенесших в анамнезе ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА. 2021. С. 175–179.

© Целкович Людмила Савельевна, Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru),
Ибрагимова Алина Ришатовна (a.g.ibragimova@samsmu.ru), Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru),
Требунских Анна Сергеевна, Аюпова Надежда Тахировна, Блажнова Елена Михайловна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»