

СТРАТЕГІЯ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ В ПОЄДНАННІ З АДЕНОМІОЗОМ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ



В.О. ПОТАПОВ

д. мед. н., професор, завідувач кафедру акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро
ORCID: 0000-0003-3260-4397

В.І. ІВАХ

лікар акушер-гінеколог вищої категорії медичного центру «Medicover», м. Дніпро
ORCID: 0000-0002-5853-0755

Контакти:

Потапов Валентин Олександрович
Дніпропетровська медична академія МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології
49044, Дніпро, Вернадського, 9
тел. +38 (066) 360 95 96
email: ppotapov@i.ua

ВСТУП

Лейоміома (ЛМ) та аденоміоз матки (АМ), а особливо їх поєднання в жінок фертильного віку – важлива репродуктивна проблема, пов'язана з безпліддям та невиношуванням вагітності [16, 17, 19, 24]. Також ці захворювання значно погіршують якість життя жінок, які страждають або від болю, або від побічних ефектів лікування [1, 13–15, 27]. Все це обумовлено збільшенням останнім часом числа жінок, які, з одного боку, страждають на ці захворювання в молодому віці, а з іншого – планують вагітність після 30–35 років, коли ризик маніфестації вказаної гіперпроліферативної патології матки значно більший [2, 6–8, 22, 23]. Висока частота (55–85%) поєднання ЛМ і АМ, на яку вказують більшість авторів, не випадкова, оскільки патогенез цих захворювань має ідентичні ланки і взаємний стимулюючий вплив на прогрес обох патологічних процесів [3–5, 12].

Органозберігаючі операції в жінок із ЛМ, поєднаною з АМ, підвищують імовірність виношування та народження дитини [25, 26]. Натомість проблема рецидивів захворювання після міомектомії, які протягом наступних п'яти років виникають у 37–50% випадків, вирішена недостатньо: вони розглядаються серед головних чинників репродуктивних невдач після оперативного лікування, різноманітних ускладнень вагітності та пологів [4, 5, 18].

Нами було висунуто робочу гіпотезу, що АМ, завдяки притаманній цьому захворюванню запальній реакції (так само, як і при хірургічній травмі та на етапах її репарації, складовою яких є відомі запальна і проліферативна фаза загоєння рани), може суттєво впливати на стан мітозу і проліферації клітин ЛМ, що провокує рецидив росту пухлини після міомектомії. Визначення молекулярних клітинних чинників проліферації ЛМ та АМ дозволить науково обґрунтувати оптимальні протирецидивні заходи в жінок із поєднаною патологією матки, а також суттєво підвищити ефективність реабілітації репродуктивного здоров'я пацієнток після органозберігаючих операцій з приводу цих патологій.

На наш погляд, такий підхід до запланованого дослідження диктується кількома чинниками:

1) ЛМ стала здебільшого зустрічатися в жінок активного репродуктивного віку і негативно впливає на стан репродуктивного здоров'я [8, 12];

2) поширення органозберігаючих технологій оперативного лікування ЛМ з можливістю відновлення повноцінної анатомії і функції матки та перспективою реалізації репродуктивних планів у майбутньому [11];

3) різноманіття тлумачень впливу різних засобів терапії на проліферативний потенціал ЛМ з ознаками ендометріодної хвороби – від стимулюючого до гальмуючого їх ефекту на ріст пухлини [18, 20, 21];

4) усвідомлення, що видалення окремих вузлів не усуває причини виникнення ЛМ та АМ, пов'язаної насамперед із регуляторною дисфункцією в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, підвищеною експресією факторів клітинного росту та необхідністю їх корекції в післяопераційний період для запобігання рецидиву ЛМ [4].

Метою дослідження стало визначення особливостей віддалених наслідків органозберігаючих операцій з приводу ЛМ, поєднаної з АМ, в залежності від засобів попередження рецидивів захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження увійшло 76 жінок репродуктивного віку, яким було проведено органозберігаюче оперативне лікування з приводу ЛМ в гінекологічних відділеннях міської клінічної лікарні № 9 та обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова (м. Дніпро) у період 2004–2014 рр. Вивчення катамнезу в цих жінок здійснювалось упродовж не менше п'яти наступних років після операції.

Критеріями включення у дослідження були: вік жінок від 20 до 40 років; інтрамуральна, субсерозна, субмукозна або змішана форма ЛМ; поєднання ЛМ з ендометріозом матки.

Критеріями виключення були: ЛМ у поєднанні з пухлинами яєчників або ендометріальною аденокарциномою; проліферуюча форма ЛМ або саркома матки за морфогістотипом; ізольований ендометріоз яєчників та екстрагенітальні форми ендометріозу; гормоноза-

лежні вузлові пухлини молочної залози або іншої локалізації; окремі види тяжкої соматичної патології (виражена артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, наявність серцевих захворювань або інсульту тощо).

Всі жінки в даному дослідженні перед операцією міомектомії пройшли консультування та обстеження згідно з клінічними протоколами «Лейоміома матки» (наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.) та «Тактика ведення пацієнтки з генітальним ендометріозом» (наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р.). Вибір оперативного доступу (мінілапаротомія, лапароскопія або трансцервікальна гістерорезектоскопія) залежав від розмірів пухлини, кількості вузлів і їх локалізації. Слід зазначити, що при проведенні операції міомектомії ми керувалися радикальним принципом: видаленню підлягали всі вузли незалежно від їх розмірів і локалізації.

Учасниці дослідження були розподілені на дві групи за ознаками наявності або відсутності АМ. До групи I було включено 35 (40,1%) жінок із ізольованою ЛМ, до групи II – 41 (59,9%) жінка з ЛМ у поєднанні з АМ за результатами патогістологічного дослідження біологічного матеріалу, видаленого під час операції. Слід зауважити, що діагноз АМ до операції міомектомії своєчасно було встановлено лише у 15,8% пацієнток, що вказує на певні труднощі в оцінці ознак ендометріозу в поєднанні з ЛМ, особливо за наявності декількох вузлів, розташованих у товщі міометрія.

В свою чергу, групи I і II в залежності від отриманої протирецидивної терапії були розподілені на 4 підгрупи наступним чином: у підгрупах Ia (17 жінок) і IIa (22 жінки) в період підготовки до операції міомектомії хворі впродовж 3 місяців отримували один із агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) згідно з клінічним протоколом «Лейоміома матки». У підгрупах Ib (18 жінок) і IIb (19 жінок) вказана супресивна гормональна терапія перед оперативним лікуванням не проводилась у зв'язку з відмовою пацієнток. Але протягом перших трьох місяців після операції міомектомії, згідно із запропонованим нами методом запобігання рецидиву захворювання ЛМ і АМ [9, 10], жінки обох груп отримували один із препаратів-агоністів ГнРГ з подальшим застосуванням до одного року низькодозованого комбінованого орального контрацептиву (КОК), що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 75 мкг гестодену. Агоністи ГнРГ пригнічують синтез естрогенів яєчниками і викликають тимчасову медикаментозну менопаузу, що гальмує мітози в пухлинних клітинах ЛМ. Водночас лікування агоністами ГнРГ у комбінації з КОК («add-back» терапія естрогенами та прогестинами) зменшує ризик рецидиву пухлини та не викликає медикаментозної менопаузи.

Окрім цього, в групі IIb для покращення процесу репарації в тканинах матки після видалення вузлів ЛМ та зменшення в них запальної реакції було додатково призначено:

1) комбінацію фібринолітичного (стрептокіназа 15000 МО) і протеолітичного (стрептодорназа 1250 МО) ензимів, які мають протизапальну властивість та сприяють відновленню адекватної мікроциркуляції. Вказаний засіб у формі ректальних свічок застосовували один раз на добу протягом 24 днів після операції;

2) рослинний антипроліферативний засіб, до складу якого входить індол-3-карбінол (200 мг) та епігаллокатехін-3-галлат (82 мг). Доведено, що вказані складові пригнічують активність циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) і простагландинів, нейтралізують дію ростових факторів проліферації, блокують ангиогенез, гальмують патологічну клітинну проліферацію в пухлинних клітинах матки та у вогнищах ендометріозу. Вказаний засіб застосовували протягом 6 місяців (по 2 капсули на добу під час їжі).

Вибір зазначених лікарських засобів як післяопераційної профілактики рецидивів захворювання та реабілітації репродуктивного здоров'я було обґрунтовано нами на підставі отриманих результатів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження експресії антигена Ki-67 (маркер проліферації), рецепторів до естрогенів та прогестерону, ЦОГ-2. Для цього зразки ЛМ та АМ брали безпосередньо з видаленого під час операції міоматозного вузла, осередку аденоміозу, а також із периферійного міометрія на відстані 1 см від вказаних уражень. Операційний матеріал хворих спочатку фіксувався в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну впродовж 10–12 год з метою збереження цілісності клітин і тканин. Після фіксації і проводки матеріал заливався у парафін згідно з прийнятими стандартами. Для отримання зрізів використовували мікромом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340), що дозволило готувати серійні зрізи товщиною 4–6 мкм, які потім наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrostPlus і депарафінізували з наступним проведенням теплового індукційного антигенного звороту (heat induction of epitope retrieval) в цитратному буфері з рН = 6,0 в автоклаві (8 хв при температурі +121 °С).

Як первинні антитіла до досліджених ІГХ-маркерів використовували моноклональні антитіла виробництва компанії DakoCytomation (Данія). Для кожного маркера виконували контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивних або помилково негативних результатів. Титр антитіл підбирали індивідуально для кожного маркера з використанням розчинника Antibody Diluent (LabVision). Наступний етап ІГХ дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (DAKO).

Вторинні антитіла, що містили велику кількість молекул пероксидази хрому, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хв з промиванням у ТРИС-буферному розчині між кожним етапом упродовж 10 хв. Ідентифікацію реакції проводили шляхом нанесення хромогена (DAB, LabVision) під контролем мікроскопа від 20 секунд до 3 хв. Її проявом було забарвлення специфічних структур в залежності від маркера (інтрануклеарна, цитоплазматична, мембранна реакція). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксином Маєра упродовж 1–3 хв. Подальша їх дегідратація і включення у бальзам здійснювалися відповідно до стандартної методики.

Позитивна ІГХ реакція проявлялася коричневим забарвленням різного ступеня інтенсивності. Клітини, позитивні у відношенні експресії маркерів, вивчали щонайменше на 4–6 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів із використанням об'єктивів зі збільшенням $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ та $\times 1000$. Після кількісної оцінки 300 іден-

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

тифікованих об'єктів (ядер або клітин) обчислювали показники експресії досліджених маркерів за результатами всіх вивчених ділянок. Для оцінки ІГХ забарвлення ми застосовували напівкількісний аналіз цифрових зображень (Semiquantitative Digital Image Analysis) з використанням наступних діапазонів: негативна реакція – 0–10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція – більше 10% клітин з ІГХ міткою.

Для оцінки експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів розраховували H-індекс напівкількісним методом за формулою: $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірно вираженою реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$.

Дані досліджень піддавали статистичній обробці з використанням ліцензійної комп'ютерної статистичної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA; Statsoft, США). При порівнянні середніх значень кількісних показників у досліджених групах використовували критерій Ст'юдента. У дослідженні був прийнятий рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ІГХ дослідження показали, що в жінок, які не отримували жодної супресивної терапії до операції (групи Іб та ІІб), експресія антигену Ki-67 у вузлах пухлини була значно підвищена (в групі Іб – в 2 рази, в групі ІІб – в 3) у порівнянні з його рівнем в інтактному міометрії, де мітози були на дуже низькому рівні (в групі Іб – 0,43% позитивних на Ki-67 клітин, в групі ІІб – 0,52%). Звертає на себе увагу різниця майже в 2 рази між експресією антигену Ki-67 у вузлах ЛМ при поєднанні пухлини з АМ (в групі ІІб – 4,6% позитивних на Ki-67 клітин; $p < 0,05$) у порівнянні з ізольованою ЛМ (в групі Іб – 2% позитивних на Ki-67 клітин), що, ймовірно, можна пояснити значно більшим числом мітозів в осередках АМ (36% позитивних на Ki-67 клітин; $p < 0,05$) і їхнім впливом на загальний результат стану проліферації у вузлах ЛМ (рис. 1).

Застосування агоністів ГнРГ перед операцією сприяло зниженню кількості мітозів при ізольованій ЛМ в групі

Іб – з 2% до 0,8% ($p < 0,05$), при поєднанні ЛМ з АМ – з 4,6% до 1,2% ($p < 0,01$) та в осередках АМ в групі Іб – з 36% до 12% ($p < 0,01$), але повного пригнічення проліферації пухлинних клітин не відбулося.

Можна припустити, що підвищена проліферація клітин у вузлах ЛМ обумовлена, як свідчить проведене дослідження, зростанням майже втричі експресії естрогенових та вдвічі прогестеронових рецепторів у порівнянні з цим процесом в інтактному міометрії, що надає можливість їх активації, акумулювання сигналу, необхідного для ініціювання процесів мітозу в ЛМ при низькому рівні статевих гормонів у крові жінок внаслідок супресії агоністами ГнРГ стероїдогенезу в яєчниках.

Більше того, агоністи ГнРГ не пригнічують експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів. В результаті після відміни препарату, внаслідок відновлення менструального циклу та гормонального впливу на проліферативні процеси в тканинах матки, існує потенційна готовність до рецидиву ЛМ із субклінічних мікроскопічних осередків мутантного пулу клітин, які залишилися після міомектомії.

Як показало проведене нами дослідження, підвищена проліферація в ЛМ,

особливо в одночасному варіанті з АМ, може бути пов'язана з надмірною експресією прозапальних цитокінів, провідними з яких є ЦОГ-2. Як показано на рисунку 2, в жінок, які не отримували агоністи ГнРГ, експресія ЦОГ-2 була істотно вищою, ніж в інтактному міометрії.

Звертає на себе увагу той факт, що в біоптатах пухлини в жінок із поєднаною патологією матки кількість клітин з позитивною ІГХ реакцією на ЦОГ-2 була в 6,4 рази більшою, ніж при ізольованій ЛМ (відповідно 72,1% проти 11,3%, $p < 0,05$). Цей факт дає можливість припустити, що прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у виникненні частіших рецидивів після міомектомії в жінок із ЛМ у поєднанні з АМ, ніж при ізольованій ЛМ.

Після тримісячного застосування агоністів ГнРГ перед міомектомією в жінок із ізольованою ЛМ в групі Іа виявлена в 3,4 рази менша кількість клітин з позитивною ІГХ реакцією на ЦОГ-2 у порівнянні з жінками групи Іб, які не отримували аналогічної терапії (6,8% та 23,7% відповідно, $p < 0,05$). При аналогічному застосуванні агоністів ГнРГ у жінок групи Іа в біоптатах ЛМ у поєднанні з АМ виявлена в 6,4 рази менша кількість клітин із позитивною ІГХ реакцією на ЦОГ-2, ніж

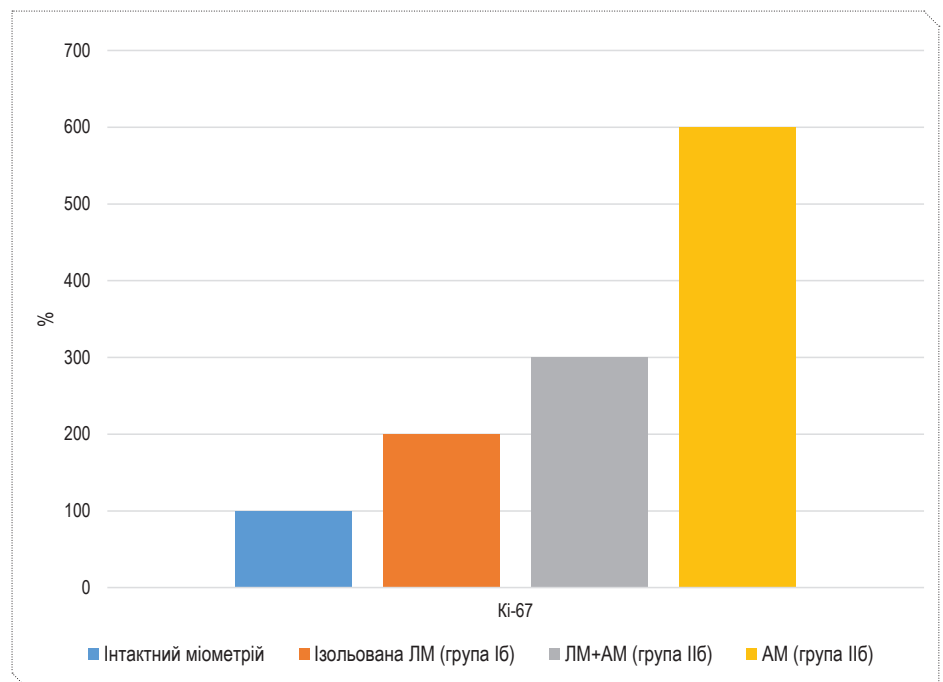


Рисунок 1. Інтенсивний показник експресії ІГХ маркера Ki-67: у вузлах ізольованої ЛМ (група Іб), у поєднанні ЛМ з АМ (група ІІб), а також у клітинах АМ (група Іб) в порівнянні з Ki-67 в інтактному міометрії, прийнятим за 100%

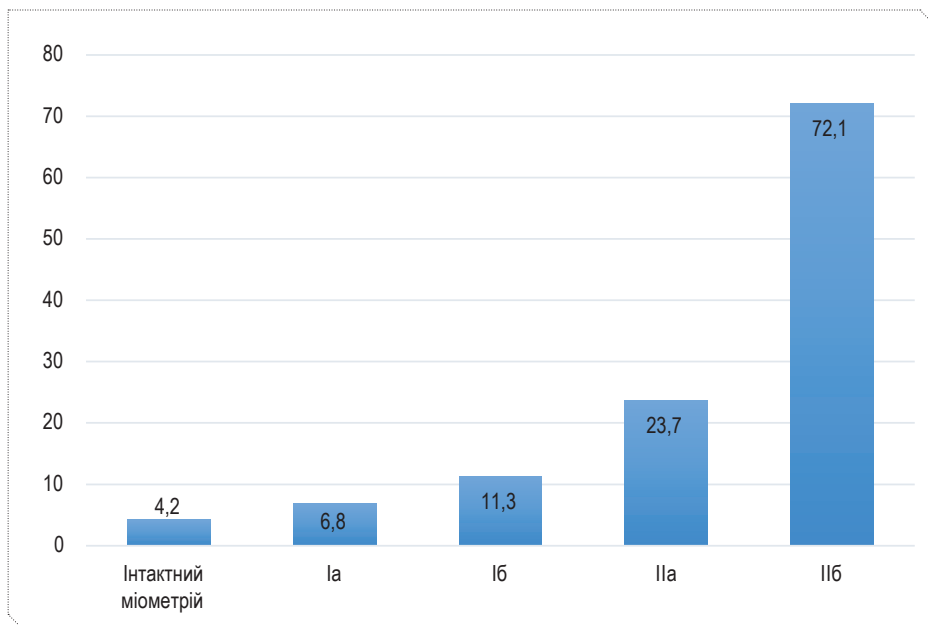


Рисунок 2. Експресія ЦОГ-2 у вузлах ізольованої та поєднаної с ендометріозом ЛМ (клітини з позитивною ІГХ реакцією, %)

в групі IIb (23,7% та 72,1% відповідно, $p < 0,05$). Отже, агоністи ГнРГ істотно знижують експресію прозапальних цитокінів в ЛМ, що пов'язано з гальмуванням гормональної функції яєчників і послабленням впливу насамперед естрогенів на циклічні процеси в клітинах ектопічного ендометрія, внаслідок чого має місце редукція запальних реакцій в осередках АМ і оточуючих тканинах.

Однак проведене дослідження показало, що незважаючи на позитивні зміни в експресії вивчених промоторів клітинної проліферації в ЛМ при застосуванні протокольної групи препаратів перед міомектомією, експресія антигену Ki-67, естрогенових і прогестеронових рецепторів, ЦОГ-2 в ЛМ значно перевищувала їх значення в інтактному міометрії. Це дає змогу зробити припущення щодо існування певних ризиків рецидиву пухлинного захворювання та підставу для необхідності проведення профілактичних протирецидивних заходів упродовж певного періоду після реконструктивних операцій з приводу ЛМ.

Запропонована нами довгострокова супресивна терапія в жінок із поєднаною з ендометріозом ЛМ, яка була розроблена на підставі вивчених механізмів проліферації ЛМ і АМ, дозволила зменшити число рецидивів пухлини майже в 2,6 рази (з 28,7% до 11,1%) після оперативного органозберігаючого

лікування та покращити репродуктивну функцію майже в кожній третій жінки (рис. 3).

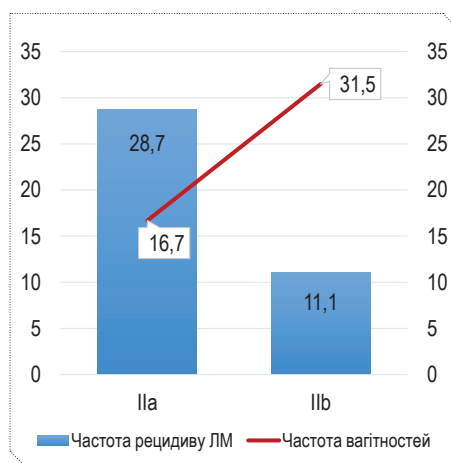


Рисунок 3. Частота рецидивів ЛМ та вагітності в жінок, які отримали протирецидивну терапію після міомектомії з приводу поєднаної патології матки (%)

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження довело, що операція міомектомії лише частково вирішує проблеми, пов'язані з відновленням репродуктивного здоров'я жінок із поєднаною патологією матки, тож пошук чинників недостатньої ефективності міомектомії і засобів післяопераційної реабілітації репродуктивної функції та попередження рецидиву захворювання саме у цих жінок продовжує залишатися актуальним.

Імовірними чинниками рецидиву ЛМ в оперованих жінок із поєднаною

патологією матки є дисбаланс експресії рецепторів статевих гормонів та підвищення в тканинах матки рівня прозапальних цитокінів. ЦОГ-2, ймовірно, ініціює механізми гормонезалежного сигнального шляху клітинної проліферації, з одного боку виступаючи як регулятор процесів репарації тканин матки після міомектомії, а з другого – ключовим прозапальним чинником, притаманним осередкам АМ, які залишилися після видалення окремих вузлів ЛМ.

В жінок із ЛМ, поєднаною з АМ, можна значно зменшити частоту виникнення рецидивів пухлини після операції міомектомії в разі застосування довготривалої супресивної гормональної післяопераційної терапії, до складу якої доцільно включити також лікарські засоби з антипроліферативними та протизапальними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вовк, І.Б. Лікування генітального ендометріозу — від еволюції до революції (огляд літератури) / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, Г.В. Чубей, Н.Ф. Захаренко // Здоров'я жінки. — 2009. — № 4. — С. 40–43.
2. Вовк, І.Б. Характеристика гормонального статусу в жінок із ендометріозом / І.Б. Вовк, З.Б. Хоминська, Н.Ф. Захаренко, О.Ф. Трохимович, В.П. Ковбасій // Здоров'я жінки. — 2010. — № 10 (56). — С. 162–164.
3. Грек, Л.П. Особливості системних порушень у пацієнток з генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними захворюваннями геніталій та синдромом хронічного тазового болю / Л.П. Грек // Медичні перспективи. — 2017. — Т. XVII-4. — С. 62–67.
4. Гурієв, Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза / Т.Д. Гурієв, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян. — М.: ООО «МИА», 2012. — 256 с.
5. Дамиров, М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство / М.М. Дамиров. — М.: Издательство БИНОМ, 2015.
6. Захаренко, Н.Ф. Клініко-анамнестична характеристика жінок із різними формами ендометріозу / Н.Ф. Захаренко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 5. — С. 97–104.
7. Захаренко, Н.Ф. Характеристика психологічних типів личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины / Н.Ф. Захаренко, В.П. Ковбасій, Н.В. Коваленко // Здоров'я жінки. — 2010. — № 2 (48). — С. 133–136.
8. Кудинова, Н.Н. Медико-соціальна характеристика женщин с миомой матки в сочетании с аденомиозом / Н.Н. Кудинова, М.В. Фролов, Н.В. Наумов, Ю.Ю. Шурышков // Электронный журнал «Врач-аспирант». Available from: [http://vrach-aspirant.ru/article/gynecology/13525], last accessed Oct 22, 2019.

9. Патент на корисну модель № 54872 України.

Спосіб післяопераційної реабілітації та прегравідарної підготовки після консервативної міомектомії / В.О. Потапов, М.В. Медведєв, П.І. Польщиков, Д.Ю. Степанова, О.П. Фінкова. – № у 2010 06592; заяв. 31.05.2010, опубл. 25.11.2010, бюл. № 22.

Patent for useful model № 54872 Ukraine.

Method for postoperative rehabilitation and pregravidar preparation after conservative myomectomy / Potapov, V.O., Medvedev, M.V., Polshchikov, P.I., Stepanova, D.Y., Finkova, O.P., No. u 2010 06592; appl. 31.05.2010, pub. 25.11.2010, bull. No. 22.

10. Патент на корисну модель № 85891 України.

Спосіб лікування гіперпроліферативних станів органів малого таза / В.О. Потапов, О.В. Грищенко, М.В. Медведєв та ін. – № у 2013 04798; заяв. 15.04.2013, опубл. 10.12.2013, бюл. № 23.

Patent for useful model № 85891 Ukraine.

Method of treatment of hyperproliferative states of the pelvic organs / Potapov, V.O., Hryshchenko, O.V., Medvedev, M.V., et al., No. u 2013 04798; appl. 15.04.2013, pub. 10.12.2013, bul. No. 23.

11. Потапов, В.А.

Стратегія терапії ендометриальної болізни в поєднанні з лейоміомою тіла матки / В.А. Потапов, В.М. Медведєв, В.І. Івах // Журнал акушерства та жіночих хвороб. – 2012. – Т. LXI, спец. вып. – С. 26–27.

Potapov, V.A., Medvedev, M.V., Ivakh, V.I.

"Strategies for the therapy of endometriosis disease in combination with the uterine body leiomyoma." Journal of Obstetrics and Women's Diseases Vol. LXI special edition (2012): 26–7.

12. Стрижаков, А.Н.

Доброякісні захворювання матки / А.Н. Стрижаков, А.І. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев // М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 288 с.

Strizhakov, A.N., Davydov, A.I., Pashkov, V.M., Lebedev, V.A.

Benign uterine diseases. Moscow. GEOTAR-Media (2012): 288 p.

13. Татарчук, Т.Ф.

Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитальной эндометриоза / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Т.Н. Тученко // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 3. – С. 36–45.

Tatarchuk, T.F., Zakharenko, N.F., Tutchenko, T.N.

"New approaches to the problematic issues of treatment of genital endometriosis." Reproductive Endocrinology 3 (2013): 36–45.

14. Татарчук, Т.Ф.

Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок із ендометріозом / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, І.П. Маноліак, В.П. Ковбасій // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 4 (18). – С. 24–27.

Tatarchuk, T.F., Zakharenko, N.F., Manoliak, I.P., Kovbasiy, V.P.

"Improving medical tactics in women with endometriosis." Reproductive Endocrinology 4:18 (2014): 24–7.

15. Татарчук, Т.Ф.

Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, И.П. Маноліак, Н.В. Коваленко, В.П. Ковбасій // Научный журнал МОЗ Украины. – 2014. – № 2. – С. 71–78.

Tatarchuk, T.F., Zakharenko, N.F., Manoliak, I.P., et al.

"Features of climacteric syndrome in women with endometriosis and possible ways of its correction." Scientific Journal of the MOH of Ukraine 2 (2014): 71–8.

16. Фадеева, Н.И.

Аденомиоз. Новые возможности терапии / Н.И. Фадеева, С.Д. Яворская, О.В. Долнина и др. // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 13–15.

Fadeeva, N.I., Yavorskaya, S.D., Dolina, O.V., et al.

"Adenomyosis: new therapeutic options." Medical news 5 (2017): 13–15.

17. Adamson, G.D., Pasta, D.J.

"Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system." Fertil Steril 94 (2010): 1609–15.

18. Bayoglu, T.Y., Dilbaz, B., Altinbas, S.K., Dilbaz, S.

"Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue." Fertil Steril 95 (2011): 492–6.

19. Brosens, I., Brosens, J.J., Fusi, L., et al.

"Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis." Fertil Steril 98 (2012): 30–5.

20. Brown, J., Pan, A., Hart, R.J.

"Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis." Cochrane Database Syst Rev 12 (2010): CD008475.

21. de Ziegler, D., Gayet, Y., Aubriot, F.X., et al.

"Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes." Fertil Steril 94 (2010): 2796–9.

22. Fagervold, B., Jenssen, M., Hummelshoj, L., Moen, M.H. "Life after a diagnosis with endometriosis – a 15 years follow-up study." Acta Obstet Gynecol Scand 88 (2009): 914–9.

23. Giudice, L.C.

"Clinical practice: endometriosis." N Engl J Med 362 (2010): 2389–98.

24. Guo, S.W.

"Recurrence of endometriosis and its control." Hum Reprod Update 15 (2009): 441–61.

25. Laschke, M.W., Menger, M.D.

"Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis." Hum Reprod Update 18 (2012): 682–702.

26. Shakiba, K., Bena, J.F., McGill, K.M., et al.

"Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery." Obstet Gynecol 111 (2008): 1285–92.

27. Stratton, P., Berkley, K.J.

"Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications." Hum Reprod Update 17 (2011): 327–46.

СТРАТЕГІЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ В ПОЄДНАННІ З АДЕНОМІОЗОМ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

В.О. Потапов, д. мед. н., професор, завідувач кафедрою акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

В.І. Івах, лікар акушер-гінеколог вищої категорії медичного центру «Medicover», м. Дніпро

Мета дослідження: зменшення кількості рецидивів та покращення репродуктивної функції жінок після хірургічного видалення лейоміоми матки (ЛМ).

Матеріали та методи: у дослідження увійшло 76 жінок репродуктивного віку, яким було проведено органозберігаюче оперативне лікування з приводу ЛМ. Жінки були розподілені на дві групи залежно від наявності аденоміоми. До групи I увійшли 35 жінок з ізольованою ЛМ, до групи II – 41 жінка з ЛМ у поєднанні з аденоміозом. Групи I і II були розподілені на 4 підгрупи: у підгрупах Ia і IIa в період підготовки до операції хворі протягом 3 місяців отримували один із агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). У підгрупах Ib і IIb супресивна терапія перед оперативним лікуванням не проводилась. Після міомектомії жінки груп I і II протягом перших трьох місяців отримували один із агоністів ГнРГ з подальшим застосуванням низькодозованого комбінованого орального контрацептиву. Вибір засобів був обґрунтований отриманими результатами імуногістохімічного дослідження експресії антигену Ki-67 (маркер проліферації), рецепторів до естрогенів та прогестерону, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Жінкам групи IIb додатково призначалась негормональна терапія фібринолітичним (стрептокіназа) і протеолітичним (стрептодорназа) ензимами, а також рослинним антипроліферативним засобом, що містить індол-3-карбінол та епігаллокатехін-3-галлат.

Результати дослідження: імуногістохімічне дослідження показало, що в жінок, які не отримували супресивної терапії до операції (групи Ib та IIb), експресія антигену Ki-67 у вузлах пухлини була значно підвищена.

Майже в 2 рази була більшою різниця між експресією антигену Ki-67 у вузлах ЛМ при поєднанні пухлини з аденоміозом. Агоністи ГнРГ не пригнічували експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів.

Експресія ЦОГ-2 була істотно вищою, ніж в інтактному міометрії. В жінок із поєднаною патологією матки кількість клітин із позитивною імуногістохімічною реакцією на ЦОГ-2 була в 6,4 рази більшою, ніж при ізольованій ЛМ.

Висновки: операція міомектомії лише частково вирішує проблеми, пов'язані з відновленням репродуктивного здоров'я жінок із поєднаною патологією матки. Запропонована довгострокова супресивна терапія дозволила зменшити число рецидивів пухлини майже в 2,6 рази після оперативного органозберігаючого лікування та покращити репродуктивну функцію майже в кожній третій жінці.

Ключові слова: лейоміома матки в поєднанні з ендометріозом, міомектомія, післяопераційна терапія, видалені результати операції, рецидиви пухлини.

СТРАТЕГІЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ В СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В.А. Потапов, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

В.И. Ивах, врач акушер-гинеколог высшей категории медицинского центра «Medicover», г. Днепр

Цель исследования: уменьшение количества рецидивов и улучшение репродуктивной функции женщин после хирургического удаления миомы матки (ЛМ).

Материалы и методы: в исследование вошло 76 женщин репродуктивного возраста, которым было проведено органосохраняющее оперативное лечение по поводу ЛМ. Женщины были разделены на две группы в зависимости от наличия аденомиоза. В группу I вошли 35 женщин с изолированной ЛМ, в группу II – 41 женщина с ЛМ в сочетании с аденомиозом. Группы I и II были разделены на 4 подгруппы: в подгруппах Ia и IIa в период подготовки к операции больные в течение 3 месяцев получали один из агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В подгруппах Ib и IIb супресивная терапия перед оперативным лечением не проводилась. После миомэктомии женщины групп I и II в течение первых трех месяцев получали один из агонистов ГнРГ с последующим применением низкодозированного комбинированного орального контрацептива. Выбор средств был обоснован полученными результатами иммуногистохимического исследования экспрессии антигена Ki-67 (маркер пролиферации), рецепторов к эстрогенам и прогестерону, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Женщинам группы IIb дополнительно назначалась негормональная терапия фибринолитическим (стрептокиназа) и протеолитическим (стрептодорназа) энзимами, а также растительным антипролиферативным средством, содержащим индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Результаты исследования: иммуногистохимическое исследование показало, что у женщин, которые не получали супресивную терапию до операции (группы Ib и IIb), экспрессия антигена Ki-67 в узлах опухоли была значительно повышена. Почти в 2 раза больше разница между экспрессией антигена Ki-67 в узлах ЛМ при сочетании опухоли с аденомиозом. Агонисты ГнРГ не подавляли экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Экспрессия ЦОГ-2 была существенно выше, чем в интактном миометрии. У женщин с сочетанной патологией матки количество клеток с положительной иммуногистохимической реакцией на ЦОГ-2 было в 6,4 раза больше, чем при изолированной ЛМ.

Выводы: операция миомэктомии лишь частично решает проблемы, связанные с восстановлением репродуктивного здоровья женщин с сочетанной патологией матки. Предложенная долгосрочная супресивная терапия позволила уменьшить число рецидивов опухоли почти в 2,6 раза после оперативного органосохраняющего лечения и улучшить репродуктивную функцию почти у каждой третьей женщины.

Ключевые слова: лейомиома матки в сочетании с эндометриозом, миомэктомия, послеоперационная терапия, отдаленные результаты операции, рецидивы опухоли.

STRATEGY FOR PREVENTION OF UTERINE LEIOMYOMA RECURRENCE IN COMBINATION WITH ADENOMIOSIS AFTER ORGAN-CONSERVING OPERATIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN

V.O. Potapov, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department, SI "Dnipropetrovsk medical academy of the MOH of Ukraine", Dnipro

V.I. Ivakh, obstetrician gynecologist of Medical center "Medicover", Dnipro

Aim of the study: to reduce the number of relapses and improve the reproductive function of women after surgical removal of uterine leiomyoma (LM).

Materials and methods: the study included 76 women of reproductive age who underwent organ-preserving surgical treatment for LM. Women were divided into two groups depending on the adenomyosis presence. Group I included 35 women with isolated LM, group II included 41 women with LM in combination with adenomyosis. Groups I and II were divided into 4 subgroups: in Ia and IIa subgroups during preparation for surgery patients received one of the agonists of gonadotropin releasing hormone (GnRH) for 3 months. In Ib and IIb subgroups suppressive therapy was not performed prior to surgical treatment. After a myomectomy women of I and II groups received one of the GnRH agonists for the first three months, followed by the low-dose combined oral contraceptive. The choice of funds was justified on the results of an immunohistochemical study of the Ki-67 antigen expression (proliferation marker), estrogen and progesterone receptors, and cyclooxygenase-2 (COX-2). Group IIb women were additionally prescribed non-hormonal therapy with fibrinolytic (streptokinase) and proteolytic (streptodornase) enzymes, as well as herbal antiproliferative agent containing indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate.

Results of the study: an immunohistochemical study showed that in women who did not receive suppressive therapy before surgery (Ib and IIb groups) Ki-67 antigen expression in the tumor nodes was significantly increased. Almost 2 times greater was the difference between the Ki-67 antigen expressions in the LM nodes with the adenomyosis combination. GnRH agonists did not inhibit the expression of estrogen and progesterone receptors. COX-2 expression was significantly higher than in intact myometrium. In women with combined uterine pathology the number of cells with a positive immunohistochemical reaction to COX-2 was 6.4 times higher than with isolated LM.

Conclusions: myomectomy surgery only partially solves the problems of reproductive health restoration in women with combined uterine pathology. The proposed long-term suppressive therapy made it possible to reduce the tumor relapses number by almost 2.6 times after surgical organ-preserving treatment and to improve reproductive function in almost every third woman.

Keywords: uterine leiomyoma in combination with endometriosis, myomectomy, postoperative therapy, long-term surgery results, tumor recurrence.