

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

ANALYSIS OF CHANGES IN OVARIAN RESERVE IN WOMEN AFTER VARIOUS TYPES OF TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS

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

Summary. A comparative assessment of the ovarian reserve of women who have undergone various forms of uterine fibroid therapy and are preparing for ART was carried out. In three stages, 177 patients were examined, 85 of them with previous myomectomy, 92 with embolization of the uterine arteries. An analysis of the success of the use of assisted reproductive technologies (ART) and the justification for the choice of using in vitro fertilization protocols (IVF) in patients with various types of treatment of uterine fibroids is made. It has been established that the content of Anti-Müllerian hormone (AMH) and the function of the ovaries depend on the location of myomatous nodes, as well as on the characteristics of uterine hemodynamics.

Keywords: ovarian reserve, uterine fibroids, myomectomy, embolization of uterine arteries.

Ибрагимова Алина Ришатовна

К.м.н

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

a.r.ibragimova@samsmu.ru

Иванова Татьяна Владимировна

К.м.н

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

t.v.ivanova@samsmu.ru

Требунских Анна Сергеевна

Соискатель

Самарский государственный медицинский
университет;
Врач акушер-гинеколог ГБУЗ СО СГП № 3

Самара

samaraobsgyn2@yandex.ru

Аюпова Надежда Тахировна

Соискатель

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

samaraobsgyn2@yandex.ru

Блажнова Елена Михайловна

Соискатель

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

samaraobsgyn2@yandex.ru

Целкович Людмила Савельевна

Д. м. н

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

samaraobsgyn2@yandex.ru

Балтер Регина Борисовна

Канд. мед. наук, профессор

Самарский государственный медицинский
университет
Самара

samaraobsgyn2@yandex.ru

Аннотация. Проведена сравнительная оценка овариального резерва женщин, перенесших различные формы терапии миомы матки и готовящихся к ВРТ. В три этапа обследовано 177 пациенток, 85 из них — с проведенной ранее миомэктомией, 92 — с эмболизацией маточных артерий. Сделан анализ успешности применения вспомогательных репродуктивных



Терапия миомы матки у женщин репродуктивного возраста во многом зависит от клинических проявлений, скорости роста и расположения опухоли, а также от ее способности к пролиферации, от клеточного состава и от численности миоматозных узлов [1, 2]. Все эти данные учитываются при выборе метода лечения [3, 4]. Особое значение выбор терапии приобретает при планировании дальнейшей стимуляции овуляции в протоколах ЭКО и вариантах подсадки эмбриона, поскольку фолликулярный резерв после проведенного вмешательства, а также связанная с полноценным функционированием яичников рецепция эндометрия, имеет определяющее значение [5–7].

Мнение по ведению пациенток с миомой матки у женщин, готовящихся к ВРТ, разделились [8–10]. Часть специалистов отдали предпочтение миомэктомии, часть — эмболизации маточных артерий (ЭМА).

Те клиницисты, которые предпочитают миомэктомию, считают, что такой метод лечения позволяет сохранить овариальный резерв и физиологическую рецепцию эндометрия, что, в свою очередь, обеспечивает успешную имплантацию во время ЭКО [11–13].

Сторонники ЭМА объясняют свою позицию тем, что рецепция эндометрия и фолликулярный резерв не страдают после проведенной процедуры. Между тем рубец на матке после миомэктомии не способствует благоприятному развитию беременности, а соединительная ткань, образовавшаяся в процессе заживления послеоперационной раны, препятствует имплантации в период проведения ЭКО [14, 15].

Учитывая вышеизложенное, **целью исследования** явилась сравнительная оценка фолликулярного резерва женщин, перенесших различные формы терапии миомы матки: эмболизация маточных артерий или миомэктомия.

Для оценки овариального резерва и последствий проведенного лечения миомы матки [16] у женщин было обследовано 177 пациенток, 85 из которых поведена эмболизация маточных артерий. Они составили основную группу. Группа сравнения представлена 92 женщинами.

технологий (ВРТ) и обоснования выбора использования протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с различными видами лечения миомы матки. Установлено, что содержание Anti-Müllerian hormone (AMГ) и функция яичников зависят от расположения миоматозных узлов, а также от особенностей маточной гемодинамики.

Ключевые слова: овариальный резерв, миома матки, миомэктомия, эмболизация маточных артерий.

Им провели миомэктомию. Все женщины были в возрасте 28–35 лет и сопоставимы по основным параметрам состояния здоровья, характеру клинического течения миомы матки [17], расположению и структуре миоматозных узлов. У всех пациенток не было противопоказаний к зачатию и вынашиванию беременности.

Определение AMГ проводилось иммунохемилюминесцентным методом, полученные результаты измерялись в нг/мл. Референсными значениями содержания AMГ в крови считались 0,17–7,37 нг/мл. Если у пациентки содержание AMГ было в пределах менее 0,5–0,9 нг/мл, то овариальный резерв считался сниженным. Нормальным овариальным резервом был установлен AMГ в пределах 1,0–2,5 нг/мл. Содержание этого показателя выше 3,5 нг/мл считалось чрезмерно высоким, такие женщины попадали в группу риска по развитию синдрома гиперстимуляции яичников при планировании протоколов ЭКО.

Определение эстрадиола (17-beta-estradiol, E2) проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на 2–3 день менструального цикла. Результаты измерялись в пг/мл. Нормальными значениями в овуляторную фазу цикла считались показатели 12,4–233 пг/мл.

Определение прогестерона (pregn-4-ene-3), также как и эстрадиола, осуществлялось методом ECLIA. Забор крови проходил на 21–23 день менструального цикла. Полученные результаты измерялись в нмоль/л. В секреторную фазу менструального цикла нормальным считался диапазон 5,82–75,9 нмоль/л.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием стандартного пакета Statistica12.6 (разработчик Dell) в системе Microsoft Windows. Описание полученных результатов осуществлялось 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 установлено значение $p < 0,05$.

Таблица 1. Среднее содержание Anti-Müllerian hormone и эстрадиола в крови женщин с миомой матки

Показатель	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=92)	P ₁₋₂
Anti-Müllerian hormone (нг/мл)	1,9 (0,75)	2,18 (0,55)	0,14
Эстрадиол (пг/мл)	104,2 (8,18)	115,2 (10,3)	0,40

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

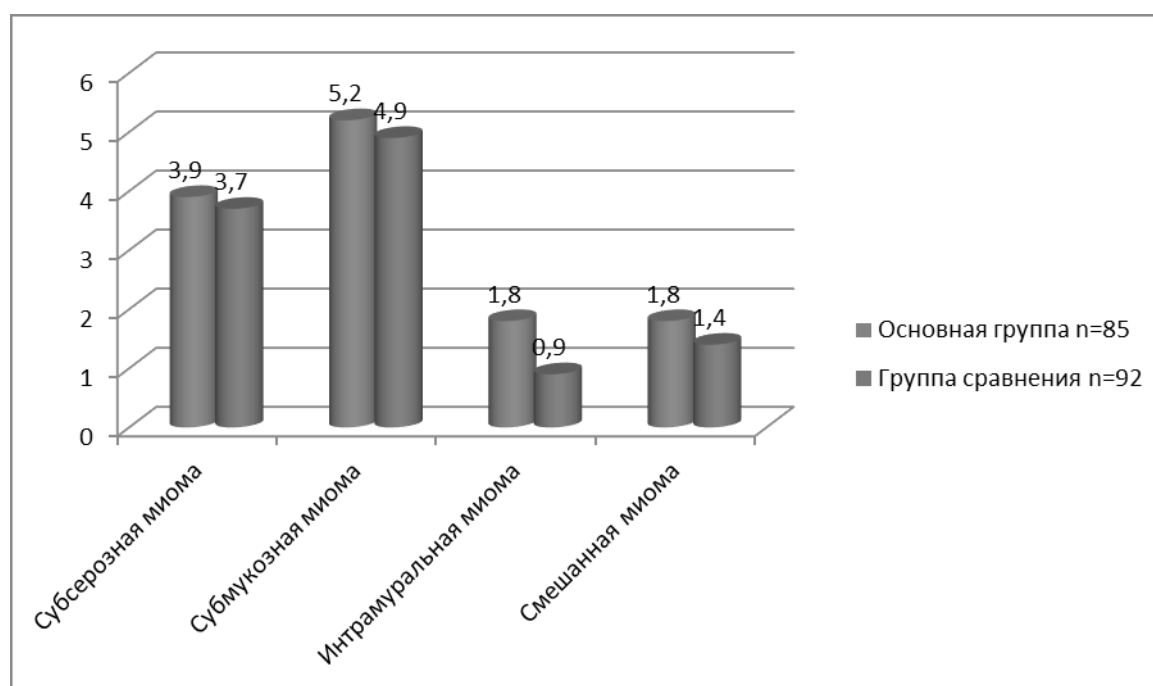


Рис. 1. Содержание АМГ в сравниваемых группах в зависимости от расположения миоматозных узлов

Средние результаты содержания АМГ и эстрадиола обследуемых женщин приведены в табл. 1.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что статистически достоверной разницы в содержании АМГ и эстрадиола у женщин с миомой матки [18], вошедших в группы сравнения, выявлено не было. В основной группе содержание АМГ составило 1,9 (0,75) нг/мл, а в группе сравнения — 2,18 (0,55) нг/мл, p=0,76. Количество эстрадиола также не имело различий: 104,2 (8,18) и 115,2 (10,3) пг/мл соответственно, p=0,40.

Вместе с тем ранжирование содержания АМГ в зависимости не только от проведенного лечения миомы матки, но и от клинко-морфологического состояния узлов внутри групп, показало иные результаты (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что низкое содержание АМГ зарегистрировано у женщин с интрамуральной и смешанной миомой матки в обеих группах, независимо от метода лечения. В основной

группе эти показатели составили 1,8 (0,1) и 1,8 (0,1) нг/мл, в группе сравнения — 0,9 (0,2) и 1,4 (0,2) нг/мл соответственно, p<0,001 и p=0,07.

В это же время у женщин с субмукозной и субсерозной миомой матки уровни АМГ были достаточно высокими, и в основной группе составили 5,2 (0,7) и 3,9 (0,44) нг/мл, в группе сравнения — 4,9 (0,3) и 3,7 (0,60) нг/мл соответственно, p=0,69 и p=0,79. На этом основании можно предположить, что содержание АМГ более зависимо не от объема и способа лечения миомы матки, а от расположения узла по отношению к стенке матки и, по-видимому, от особенностей кровоснабжения и анастомозов с яичниковой артерией.

Сравнительный анализ содержания АМГ в сопоставлении с его же показателями до проведенного лечения свидетельствовал о том, что в обеих группах через год после проведенного вмешательства уровень данного гормона был несколько ниже. Однако статистически значимой разницы определено не было, овуляторный

Таблица 2. Содержание эстрадиола у женщин с миомой матки

Показатель	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=92)	P_{1-2}
Сочетанное	5 1,8 (0,1)	20 1,4 (0,2)	0,07
Субсерозная миома матки	35 3,9 (0,44)	51 3,7 (0,60)	0,79
Субмукозная миома матки	12 5,2 (0,7)	28 4,9 (0,3)	0,69
Интрамуральная миома матки	38 1,8 (0,1)	13 0,9 (0,2)	<0,001

Примечание: p_{1-2} — показатель статистической значимости различий показателей в группах

Таблица 3. Объем яичников, число антральных фолликулов у женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=92)	p_{1-2}
Объем яичников (мм ³)	63,2 (3,4)	78,3 (3,1)	<0,001
Число антральных фолликулов	8,3 (0,4)	8,1 (0,2)	0,65

Примечание: p_{1-2} — показатель статистической значимости различий показателей в группах

резерв у всех женщин группы был сохранен. В основной группе до лечения уровень Anti-Müllerian hormone составлял в среднем 3,2 (0,4) нг/мл, после лечения — 1,9 (0,75) нг/мл, $p=0,23$. В группе сравнения до лечения — 3,4 (0,62) нг/мл, после лечения — 2,18 (0,55) нг/мл, $p=0,14$.

Содержание эстрадиола в зависимости от расположения миоматозных узлов отражено в табл. 2.

Полученные данные позволяют говорить о том, что у пациенток с интрамуральной миомой уровень концентрации эстрадиола в основной группе статистически значимо ниже, чем в группе сравнения: 95,9 (3,9) и 116,3 (5,9) пг/мл соответственно, $p<0,001$. Это несмотря на то, что у всех женщин результаты входили в нормальный диапазон значений. Также достоверные различия выявлены у женщин с субмукозной миомой матки — в основной группе 93,2 (6,5) пг/мл, в группе сравнения — 123,5 (12,1) пг/мл, $p=0,03$. Что касается пациенток с субсерозной миомой матки, то, независимо от способа лечения, содержание эстрадиола в крови у них было примерно одинаковым: 138,2 (11,9) пг/мл в основной группе и 147,2 (4,3) пг/мл в группе сравнения, $p=0,47$. У женщин со смешанной миомой матки среднее содержание эстрадиола в основной группе составило 68,4 (6,9) пг/мл, в группе сравнения — 63,1 (7,3) пг/мл, $p=0,59$. Отметим, что независимо от способа проведенного лечения, наибольшее содержание эстрадиола было зарегистрировано у женщин с субсерозной миомой матки в обеих группах. У женщин с сочетанным расположением миоматозных узлов регистрировалась самая низкая концентрация эстрадиола.

Учитывая полученную разницу в показателях АМГ и эстрадиола в группах, был проанализирован фолликулярный резерв яичников, основанный на сравнении объема яичников в первую фазу менструального цикла и УЗ-оценке фолликулярного аппарата. Отметим, что ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на 6–8 день очередного менструального цикла (табл. 3).

Анализ объема и числа фолликулов в яичниках женщин сравниваемых групп свидетельствовал о том, что овуляторный резерв сохранился у всех пациенток, независимо от способа лечения. Среднее число антральных фолликулов в основной группе женщин составило 8,3 (0,4), в группе сравнения — 8,1 (0,2), $p=0,65$. Вместе с тем объем яичников статистически значимо различался в группах. В основной группе он составил 63,2 (3,4) мм³, а в группе сравнения — 78,3 (3,1) мм³, $p<0,001$ (рис. 2).

Что касается функциональной состоятельности яичников и реакции эндометрия на гормональную нагрузку, то проведенные исследования структуры и толщины эндометрия на 21–23 день цикла свидетельствовали о том, что у большинства женщин в обеих группах толщина эндометрия соответствовала фазе овуляторного менструального цикла.

Женщины сравниваемых групп были распределены по расположению миоматозных узлов для того, чтобы определить степень влияния ЭМА или консервативной миомэктомии на реакцию эндометрия (рис. 3.)

По данным исследования М-эхо у всех женщин результаты укладывались в референсные значения для проведения ВРТ.

Таблица 4. Содержание сывороточного прогестерона у женщин с миомой матки (нмоль/л)

Показатель	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=92)	P ₁₋₂
Сочетанное	5 28,2 (5,4)	20 29,1 (2,7)	0,88
Субсерозная миома матки	35 22,6 (1,9)	51 25,2 (1,8)	0,32
Субмукозная миома матки	12 29,9 (4,6)	28 31,0 (2,6)	0,83
Интрамуральная миома матки	38 27,3 (1,4)	13 25,1 (2,4)	0,24

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

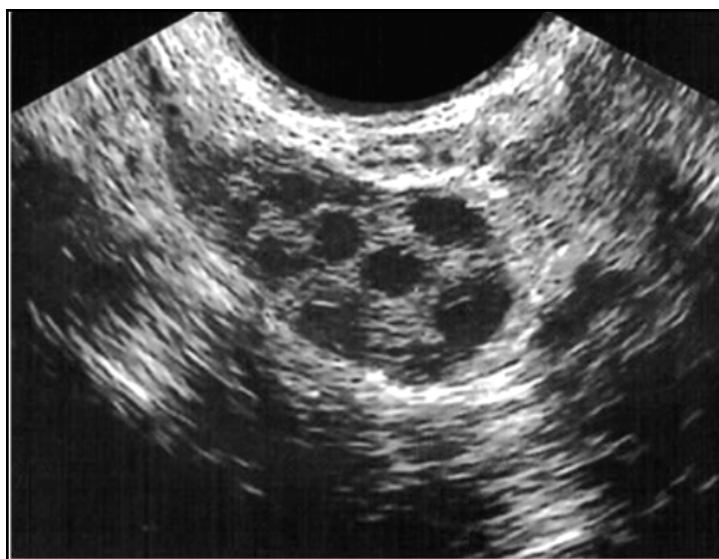


Рис. 2. УЗИ левого яичника.
Больная А., 11 мес. после перенесенной ЭМА. Собственное наблюдение

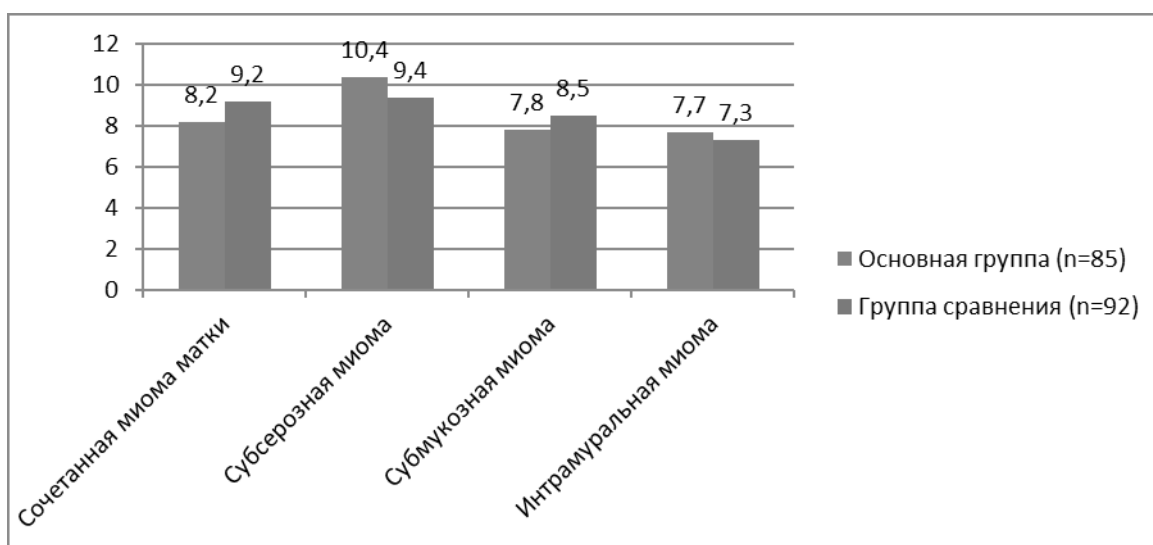


Рис. 3. Толщина М-эхо (мм) у женщин сравниваемых групп по результатам УЗИ (21–23 день менструального цикла)

На 21–23 дни менструального цикла было проведено исследование содержания сывороточного прогестерона (табл. 4).

Рассматривая полученные результаты сывороточно-прогестерона, отметим, что статистически значимых различий в группах женщин с миомой матки выявлено не было. Индивидуальные колебания в группах составили от 10,4 до 55,3 нмоль/л. Ранжирование в зависимости от расположения миоматозных узлов в основной группе показало, что среднее содержание прогестерона у пациенток со смешанной миомой матки составило 28,2 (5,4) нмоль/л, с субсерозной миомой матки — 22,6 (1,9) нмоль/л, с субмукозной миомой — 29,9 (4,6) нмоль/л и с интрамуральной — 27,3 (1,4) нмоль/л. В группе сравнения были аналогичные показатели: 29,1 (2,7), 25,2 (1,8), 31,0 (2,6) и 25,1 (2,4) нмоль/л, соответственно.

Результаты исследования показали, что до проведения лечения миомы матки, помимо первичного или вторичного бесплодия, наиболее частой гинекологической патологией женщин сравниваемых групп являлись *меноррагии*. Они приводили к анемизации, а также к альгоменорее. У пациенток основной группы миоматозные узлы располагались интрамурально и регистрировались менометроррагии, которые служили показанием к ЭМА. До проведенного лечения среднее содержание АМГ в основной группе составило 3,2 (0,4) нг/мл, в группе сравнения — 3,4 (0,62) нг/мл. После проведенного лечения содержание АМГ составило

1,9 (0,75) нг/мл, в группе сравнения показатель достиг 2,18 (0,55) нг/мл, $p=0,76$. Количество эстрадиола также не имело различий: 104,2 (8,18) и 115 (10,3) пг/мл соответственно, $p=0,40$. У женщин с субсерозной миомой матки, по сравнению со стромой, более часто определялось повышение экспрессии ядерных рецепторов к эстрогенам в поверхностном и железистом эпителии. А в случаях интрамурального расположения узлов после проведения ЭМА отмечалось снижение прогестероновых рецепторов. После проведенного протокола ЭКО биохимически беременность подтверждена у 27 (31,7)% пациенток основной группы и у 34 (36,9)% — группы сравнения, ($p=0,46$). У подавляющего большинства женщин с прервавшейся беременностью — 5 (71,4)% пациенток в основной группе и 4 (80)% в группе сравнения — отмечены изменения рецепции эндометрия: умеренно высокие показатели уровня экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в строме эндометрия и умеренно повышенная экспрессия ядерных рецепторов эстрогенов в железистом эпителии эндометрия.

Оценивая фолликулярный резерв и функциональную составляющую менструального цикла, отметим, что статистически значимых различий у женщин с миомой матки, независимо от характера лечебного вмешательства, выявлено не было. Однако для объективизации оценки влияния терапии миомы матки на прогноз успешности проведения ВРТ, необходимо дальнейшее исследование состояния рецепторного аппарата эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы терапии и профилактики рецидивов миомы матки у больных репродуктивного периода: реальность и перспективы / А.И. Давыдов, В.А. Лебедев, В.М. Пашков, М.В. Коваленко, В.В. Панкратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2013. № 12 (1). С. 35–42.
2. Contemporary treatment utilization among women diagnosed with symptomatic uterine fibroids in the United States / N.G. Bonine, E. Banks, A. Harrington, A. Vlahiotis, L. Moore-Schiltz, P. Gillard // BMC Womens Health, 2020. Number 20 (1), p. 174. URL: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01005-6>.
3. Bougie O., Suen M.W., Pudwell J. Evaluating the prevalence of regret with the decision to proceed with hysterectomy in women younger than age 35 // J. Obstet Gynaecol Can., 2019; pp. 1701–2163 (19) 30732–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.006>.
4. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility // J. Obstet. Gynaecol. Can., 2015. Number 37 (3), pp. 277–285. URL: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2).
5. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация [Письмо Минздрава РФ от 5 марта 2019. № 15–4/И/2–1908].
6. Взаимосвязь особенностей активации эндометриальных CD56+ естественных киллеров с характером роста миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки / Д.Н. Воронин, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, А.О. Лицова, Ю.С. Анциферова // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. № 63 (2). С. 119–123.
7. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели, И.Д. Федорова, Е.А. Лесик, Ю.Н. Шарфи, Ю.С. Крылова, Е.М. Шильникова // Акушерство и гинекология. 2014. № 9. С. 44–50.
8. Uncertainties about laparoscopic myomectomy during pregnancy: a lack of evidence or an inherited misconception? / C. Saccardi, S. Visentin, M. Noventa, E. Comsi, P. Litta, S. Gizzo // A critical literature review starting from a peculiar case. Minim. Invasive Ther. Allied Technol., 2015. Number 24 (4), pp. 189–194. URL: <https://doi.org/10.3109/13645706.2014.987678>.
9. Spencer E.B., Stratil P., Mizones H. Clinical and periprocedural pain management for uterine artery embolization // Semin. Intervent. Radiol, 2013. Number 30 (4), pp. 354–363. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359729>.
10. Spies J.B. Current evidence on uterine embolization for fibroids // Semin. Intervent. Radiol, 2013. Number 30 (4), pp. 340–346. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359727>.

11. Кайибханова К.М. Сравнительная оценка функционального состояния яичников и эндометрия у женщин репродуктивного возраста до и после миомэктомии: дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2016. 225 с.
12. Согоян Н.С., Адамян Л.В. Генетические механизмы развития миомы матки // Проблемы репродукции. 2016. № 22 (1). С. 28–34.
13. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки / О.В. Тарабанова, В.А. Крутова, А.Я. Коваленко, Т.Г. Мельконьянц, Э.В. Баширов, А.А. Ордокова, А.Н. Титова // Доктор. Ру. 2017. № 13 (142)–14 (143). С. 68–74.
14. Эмболизация маточных артерий и беременность: дискуссионные вопросы / Ю.Э. Доброхотова, И.Г. Кнышева, Э.М. Джобава, И.И. Гришин, С.Ж. Дanelян // Акушерство и гинекология. 2013. № 5. С. 42–47.
15. Эмболизация маточных артерий при лейомиоме матки: состояние проблемы / Е.Л. Калмыков, Ф.Р. Рахимов, С.Г. Умарзода, А.К. Баратов // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 18–26.
16. 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.
17. Ибрагимова А.Р., Каторкина Е.С., Требунских А.С. Состояние фето-плацентарного комплекса у беременных с миомой матки после ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. С. 179–172.
18. Ильченко О.А., Иванова Т.В., Требунских А.С. Особенности восстановления специфических функций женщин с миомой матки после ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. С. 168–170.

© Ибрагимова Алина Ришатовна (a.i.ibragimova@samsmu.ru), Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru),
Требунских Анна Сергеевна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Аюпова Надежда Тахировна (samaraobsgyn2@yandex.ru),
Блажнова Елена Михайловна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru),
Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Самарский государственный медицинский университет