

*На правах рукописи*

**ГОРДИЕНКО ЮЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА**

**МИОМА МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: ПАТОГЕНЕЗ,  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Симферополь – 2024

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского.

**Научный руководитель:**

**Иванов Игорь Исаакович**, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат Премии Правительства РФ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИХ;

**Линде Виктор Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» февраля 2025 года в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета 24.2.318.03 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте: <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

К. Г. Кушниц

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Лейомиома матки является самым распространенным видом доброкачественной опухолевой патологии у женщин репродуктивного возраста и оказывает существенное негативное влияние на здоровье женщин. При этом, несмотря на широкое распространение этой патологии, ее патогенез до сих пор не изучен в полной мере. Несмотря на консервативную терапию, хирургический подход в лечении миомы матки остается методом выбора (Н. В. Ермолова и др., 2021; G. A. Vilos, 2015; E. Giuliani, 2020).

Встречаемость миомы матки в мире у женщин фертильного возраста составляет 20–40%, кроме того, от 5 до 10% случаев женского бесплодия связывают с ее наличием (А. И. Шаповалова и др., 2019; А. И. Шаповалова, 2023; M. S. Islam et al., 2018; M. El Sabeh, 2021). Около 30–50% женщин отмечают симптомы, которые негативно сказываются на их способности работать и требуют обращения за медицинской помощью. К таким симптомам относятся не только аномальные маточные кровотечения и связанные с ними случаи анемии, но также хроническая боль в области таза, боли в спине, учащение мочеиспускания, а также проблемы, связанные с прерыванием беременности и преждевременные роды.

На нынешнем этапе в развитии лечения лейомиомы существует много консервативных способов. К ним относятся фармакологические методы, гормональная терапия, а также различные процедурные техники, такие как эндоваскулярная эмболизация и лечение с использованием лазера (А. И. Шаповалова, 2023). Однако, несмотря на разнообразие консервативных методов, эффективность и долгосрочные результаты нередко оставляют желать лучшего. В настоящее время ведущим методом лечения миомы матки является хирургический метод – миомэктомия, гистерэктомия и другие виды операций. При выполнении оперативных вмешательств на матке по поводу миомы у женщин фертильного возраста не всегда удается органосохранение, это приводит к снижению кумулятивного коэффициента рождаемости (E. Giuliani, 2020; M. El Sabeh, 2021).

Учитывая, что миома матки является гормонозависимым образованием, соотношение рецепторов эстрогена и прогестерона в различных миоматозных узлах может меняться. Данные факты определили цель настоящего исследования.

**Степень разработанности научной темы исследования.** Миомы в миометрии возникают в результате принципиально различных патологических процессов, но все они лечатся с помощью довольно стандартизированного подхода, который ориентирован на симптомы. Множество авторов, изучая развитие фундаментальных исследований и существующие методы лечения миомы матки, выделяют сферы, требующие дополнительных исследований с целью поиска новых терапевтических подходов и персонализации лечебных стратегий (Н. И. Свиридова, 2018; Leigh A. Solomon et al., 2005; E. A. Stewart, 2017; G. N. Milazzo et al., 2017; E. E. Marsh, 2018).

Так, возможность определить рецепторную зависимость миоматозного узла на этапе диагностики заболевания способствует решению этой задачи для определения тактики ведения женщин с миомой матки. В данном контексте значительный научный интерес представляют внеклеточный матрикс и цитокины, которые занимают первостепенную роль во взаимодействии клеточных популяций, а также в

стимуляции ангиогенеза и прогрессии гладких миоцитов (А. Л. Тихомиров, 2006; T. D. Lewis et al., 2018; N. Takahashiet al., 2018; W. K. Ming et al., 2019).

Поэтому важно продолжать искать основные точки для запуска процесса роста опухолевых узлов.

**Цель исследования.** Разработать индивидуализированный подход к диагностике рецепторного статуса миомы матки и увеличить эффективность ее лечения у женщин репродуктивного возраста.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить клинико-лабораторную характеристику пациенток репродуктивного возраста с миомой матки.
2. Определить экспрессию рецепторов к женским половым стероидам (эстрогенам и прогестерону) и белкам-регуляторам клеточного цикла (факторы пролиферации Ki-67, апоптоза Bcl-2 и онкомаркер p53) в клетках ткани миоматозных узлов и эндометрии.
3. Определить взаимосвязь между изученными иммуноморфологическими показателями клеток тканей миомы матки и эндометрия.
4. На основе полученных данных разработать патогенетическую терапию миомы матки у женщин фертильного возраста.
5. Оценить эффективность проводимого лечения.

**Научная новизна исследования.** Впервые выявлена связь между маркерами клеточного цикла (Bcl-2, p53, Ki-67) в миоматозных узлах и эндометрии. Уровень экспрессии маркеров клеточного цикла впервые сопоставлен с экспрессией рецепторного статуса миомы матки к овариальным стероидам, что позволило выявить закономерность клеточной кинетики узлов, их регрессии и потенциальных точек лечебного воздействия.

Был представлен новый и перспективный алгоритм лечения миомы матки, учитывая рецепторный состав миомы у женщин репродуктивного возраста. Обладая высокой точностью и эффективностью, данный алгоритм позволяет учитывать особенности каждого конкретного случая и назначать индивидуальное лечение в зависимости от показателей рецепторов в эндометрии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты диссертационной работы позволяют развивать персонифицированный подход к диагностике рецепторного компонента миомы матки и консервативному лечению миомы у женщин репродуктивного возраста.

Разработанное в ходе исследования лечение миомы матки Летрозолом + Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом и Мифепристон в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом в зависимости от преобладания стероидных рецепторов, позволяет уменьшить жалобы, размеры миомы матки у пациенток и улучшить качество жизни женщин данной возрастной категории.

*Объект исследования* – женщины репродуктивного возраста с миомой матки.

**Методология и методы исследования.** В структуре диссертации предпринято поэтапное использование специальных методов исследования. Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами, для которых были использованы клинико-лабораторные, инструментальные, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Данные клинического обследования, УЗИ сосудов и гистологических характеристик миоматозных узлов позволяют выделить ряд клинико-гистологических групп миом. Миома матки у женщин фертильного возраста имеет морфогенез миомы с различной рецепторной зависимостью. Большинство миом зависят от прогестерона, что подтверждается ростом экспрессии его рецепторов в ядре миоцитов. Рост пролиферативной активности коррелирует с ростом зависимости к эстрогенам. Повышение экспрессии рецепторов эстрогена играет основную роль в активации рецепторов прогестерона, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию миоцитов и рост миоматозного узла.
2. Корреляция прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в миоматозном узле у быстро растущей миомы и бессимптомной миомы составляет 2:1. При этом корреляционная зависимость уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона напрямую обусловлена уровнем экспрессии данных рецепторов в строме и в железистом эпителии эндометрия и имеет положительный характер.
3. При активной пролиферации и интенсификации репликации ДНК в ядре клетки происходит активация белка p53 и рецепторов к эстрогенам. В клетках узлов с высокой экспрессией рецепторов к прогестерону происходит ингибирование апоптотических процессов, что может приводить к росту миоматозного узла и резистентности к терапии гестагенами.
4. Способность ингибиторов ароматазы сокращать синтез эстрогенов при завышенных показаниях уровня рецепторов эстрогена и прогестерона свидетельствует об их (ингибиторов ароматазы) положительном терапевтическом эффекте. Эффективность назначения антигестагенов при высокой экспрессии прогестероновых рецепторов в миоматозном узле, обоснована подавлением действия самого гормона.
5. Полученные данные позволяют разработать и внедрить алгоритм прогнозирования и патогенетического персонализированного лечения миомы матки у женщин фертильного возраста.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов и обоснованность выводов подтверждается значительными количественными и качественными характеристиками исследований. Полученные результаты обрабатывали специализированными программами математического и статистического анализа информации.

Результаты исследования представлены автором на обсуждение на тематических научных форумах: Онлайн - конференции с международным участием «Актуальные вопросы женского здоровья» (г. Москва–Ялта, 2022); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 2023); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства,

гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 2024), Онлайн - конференции с международным участием «Женское здоровье» (г. Москва–Ялта, 2024).

Работа прошла апробацию на совместном расширенном межкафедральном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 2 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» протокол № 8 от 16.10.2024 г.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты исследования внедрены в образовательные программы и используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Результаты клинической части исследования используются в лечебно-диагностической работе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1», ГБУЗ РК «РКБ имени Н. А. Семашко» СП «Перинатальный центр», ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ».

**Личный вклад автора в исследование.** Автор самостоятельно выбрала направления исследуемой работы, совместно с научным руководителем была поставлена цель и детализированы задачи, а также сформирован дизайн исследования. Диссертант самостоятельно провела анализ истории болезней с миомой матки для формирования групп исследования. Лабораторные исследования были выполнены при личном участии автора.

Диссертантом разработан алгоритм оптимизации лечебно-диагностических подходов.

**Публикации автора по теме диссертации.** На основе диссертации были опубликованы 4 научные работы, которые отражают основные результаты и выводы данного исследования. Среди них имеется 1 статья, опубликованная в журнале, индексируемом в международных наукометрических базах WebofScience и Scopus, а также 3 статьи, опубликованные в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации по профилю защищаемой работы.

**Объём и структура диссертации.** Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, анализ и обобщение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 158 источников (92 зарубежных и 66 отечественных). Общий объем работы составляет 135 страниц машинописного текста, на которых размещены 16 таблиц и 14 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Клинические исследования выполнены на базе Центра Женского Здоровья «ООО Компания Этель» г. Симферополя в течение 2018–2023 годов, а также на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Дизайн исследования определен в соответствии с поставленной целью и задачами и включает несколько направлений:

1. Ретроспективный анализ истории болезней за период 2018–2022 годов женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

2. Комплекс клинических и диагностических инструментальных методик включает в себя ультразвуковую диагностику с применением доплера, что позволяет определить ключевые характеристики миоматозных узлов – их месторасположение в матке, параметры, тип кровоснабжения, а также индекс резистентности питающего сосуда. Иммуногистохимический анализ эндометрия выполняется на основе гистологического материала, полученного в результате пайпель-биопсии. При оперативном вмешательстве (миомэктомия либо гистерэктомия) осуществляется биопсия миоматозных узлов для их иммуноморфологического изучения.

3. Гистологические и ИГХ методы, метод световой микроскопии, микрофотосъемки и сканирования гистологических препаратов в светлом поле. В Гистологической лаборатории с ИГХ и электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории при участии врачей и лаборантов выполнены преаналитический и аналитический этап иммуноморфологических исследований. С постановкой ИГХ реакции с маркерами ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p53 по стандартным автоматизированным протоколам на современном уровне и с соблюдением требований к подобным медицинским диагностическим исследованиям. На основании исследований выполнена количественная оценка уровней экспрессии изучаемых белков и математико-статистический анализ полученных данных.

4. Статистические исследования. Расчеты и анализ цифровых данных проведены в программе STATISTICA 10. Уровень экспрессии маркеров ER, PR, Bcl-2 оценивали в баллах в диапазоне 0–8 по шкале Allred. При сравнении средних значений показателей в группах пациентов использован параметрический t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни-Уилкоксона применяли при сопоставлении исследуемых групп пациентов. Рассчитаны числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), средняя величина (M), стандартная ошибка средней величины (m), медиана (Me). Статистически значимыми считали полученные результаты при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Степень зависимости оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

В проведении исследования приняли участие 202 пациентки детородного возраста с миомой матки. Из них 122 женщины, которым произведено оперативное лечение (гистерэктомия, консервативная миомэктомия) с определением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, онкопротеина p53, ингибитора апоптоза Bcl-2

и маркера пролиферации Ki-67 в миоматозных узлах и эндометрии.

*Критерии исключения:* беременные женщины, возраст до 22 лет и старше 40 лет, нежелание участвовать в исследовании, нерегулярный менструальный цикл, гормональная терапия в анамнезе.

5. Проспективный анализ 80 небеременных женщин репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз миома матки с интрамуральной и субсерозной локализацией миоматозных узлов. Для исследования женщин разделили на две подгруппы, исходя из рецепторного компонента узлов (экспрессия рецепторов к стероидным гормонам) и назначены схемы лечения на 6 месяцев в динамике, под контролем УЗИ и пайпель-биопсии эндометрия после отмены лечения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе проведенных иммуноферментных исследований наблюдаемых женщин (n=202) фертильного возраста с миомой матки определили экспрессию рецепторов к эстрогену и прогестерону в миоматозных узлах и эндометрии. Результаты проведенных исследований на определение экспрессии рецепторов стероидных гормонов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Состояние рецепторов миоматозных узлов и эндометрия у наблюдаемых женщин (n=202)

| Стероидные рецепторы | Группа А<br>(n=122)         |                               | Группа В<br>(n=80)            |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                      | Миоматозный узел<br>(баллы) | Пайпель эндометрия<br>(баллы) | Пайпель эндометрия<br>(баллы) |
| Эстроген (ER)        | 4 [3; 5]                    | 3 [2; 3]                      | 3 [1; 6]                      |
| Прогестерон (PR)     | 6 [4; 7] *                  | 5 [4; 6] *                    | 6 [1; 8] *                    |

Примечание – \* – достоверность между уровнями эстрогена и прогестерона –  $p < 0,05$

Оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов осуществлялась в балльной системе по шкале оценки Allred и была от 3 до 6 баллов.

Как видно из таблицы 1, у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в двух исследуемых группах преобладали прогестерон зависимые миомы.

В группе А (оперированные пациентки) средняя экспрессия рецепторов эстрогена составила в ткани миомы матки 4 балла по шкале Allred. Экспрессия эстрогена в эндометрии у пациенток группы А составила 3 [2; 3] балла по шкале оценки Allred.

В группе В (консервативное лечение женщин с миомой матки) средняя экспрессия к рецепторам эстрогена в пайпель-биоптате эндометрия составила 3 [1; 6] балла.

Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов группы А в ткани миомы матки фиксировали в 6 [4; 7] баллов, а в эндометрии – 5 [4; 6] баллов по шкале по Allred. Данные показатели являются высоким уровнем экспрессии.

В группе В рецепторы прогестерона в эндометрии также экспрессировали достаточно высоко – 6 [1; 8] баллов.

В зависимости от клинического типа роста миомы матки (быстрорастущие, медленно растущие) в анамнезе заболеваниями также определили рецепторный статус. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в зависимости от быстрого или медленного типа роста, миоматозные узлы имеют различный рецепторный статус.

У женщин с быстрым типом роста миомы матки преобладала экспрессия рецепторов эстрогена 5 [4; 8] и прогестерона 7 [4; 8] баллов в ткани миомы по шкале Allred,  $p < 0,01$ . Показатели рецепторов эстрогена в 5 и прогестерона – 7 баллов являются высокой степенью экспрессии. Причем количество рецепторов прогестерона было в 1,4 раза выше рецепторов эстрогена в миоме матки.

Таблица 2 – Модальность рецепторов миоматозных узлов и эндометрия у наблюдаемых женщин в зависимости от типа роста миомы матки (n=202)

| Тип роста миомы                            | ER<br>(узел)<br>баллы | ER<br>(эндометрий)<br>баллы | PR<br>(узел)<br>баллы | PR<br>(эндометрий)<br>баллы |
|--|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n=120)   | 5 [4; 8] *            | 4 [3; 6] #                  | 7 [4; 8] *            | 6 [5; 8] #                  |
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n=82) | 2 [2; 3]              | 1 [1; 2]                    | 4 [4; 5]              | 3 [1; 4]                    |

Примечания –

1 \* – достоверное отличие ER/PR между быстро- и медленно растущими миомами –  $p < 0,01$

2 # – достоверное отличие ER/PR между МУ и эндометрием –  $p < 0,02$

При медленном типе роста миомы матки определялись существенные отличия в рецепторном статусе миоматозных узлов. Экспрессия рецепторов к эстрогену в этих миомах составила 2 [2; 3] балла, что является низкой степенью экспрессии, а к рецепторам прогестерона 4 [4; 5] балла по шкале Allred,  $p < 0,02$ .

Экспрессия прогестероновых рецепторов в 4 балла является высокой. У медленно растущих миом матки количество прогестероновых рецепторов в 2 раза превышает количество эстрогеновых рецепторов в ткани миомы. Иммуногистохимический анализ эндометрия к уровню экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов показал корреляционные отношения с миоматозными узлами.

Так, при быстрорастущей миоме уровень экспрессии рецепторов эстрогена в эндометрии по шкале Allred был определен в 4 [3; 6] балла, а прогестероновые рецепторы оценены в 6 [5; 8] баллов по Allred,  $p = 0,001$ . Как видно из этих данных, рецепторный компонент эндометрия соответствует рецептивности ткани миомы матки в зависимости от типа роста миомы. При повышении экспрессии эстрогена и прогестерона в миоме повышается количество стероидных рецепторов и в эндометрии.

Состояние рецепторов эндометрия при медленном типе роста миомы матки отличалось от быстрорастущей. При медленном типе роста миомы матки у женщин фертильного возраста уровень эстрогеновых рецепторов составил 1 [1; 2] балла, а прогестероновых – 3 [1; 4] балла по шкале Allred в эндометрии,  $p=0,001$ .

Таким образом, специфика экспрессивного потенциала рецепторов женских половых гормонов в период репродуктивной фазы на фоне миомы матки состоит в повышении их экспрессии к прогестерону.

Сопоставление динамики роста и размеров миомы, а также уровня экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным гормонам с помощью статистического анализа по методу Спирмена выявило следующую закономерность: экспрессия эстрогенов и прогестерона в миоме матки имеет положительную линейную корреляционную зависимость от степени экспрессии в строме эндометрия ( $r=0,6$ )  $p=0,02$ .

Таким образом, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона имеет прямую линейную связь в миометрии и строме эндометрия в одной и той же матке.

С помощью доплера мы оценили показатели кровотока в питающих сосудах миомы матки и сравнили их с рецептивностью миомы. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значение ИР питающего сосуда в зависимости от рецептивности миомы матки

| Тип роста миомы матки                      | Экспрессия рецепторов |                 | ИР питающего сосуда |
|--|-----------------------|-----------------|---------------------|
|  | ER (узел) баллы       | PR (узел) баллы |                     |
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n=120)   | 5 [4; 8] *            | 7 [4; 8] *      | 0,50 [0,49; 0,52] * |
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n=82) | 2 [2; 3]              | 4 [4; 5]        | 0,60 [0,59; 0,61]   |

Примечание – \* – достоверное отличие ИР питающего сосуда между быстро- и медленнорастущими миомами –  $p<0,02$

Как видно из таблицы 3, есть отличия и в системе кровоснабжения питающих сосудов миомы матки в зависимости от типа и рецепторного компонента миомы.

У быстрорастущих миом на фоне повышенного уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (5:7) баллов по шкале Allred этот индекс был снижен – 0,50 [0,49; 0,52], а у медленнорастущих миом на фоне повышенного уровня экспрессии рецепторов прогестерона по отношению к эстрогену в 2 раза (2:4) балла по шкале Allred индекс резистентности питающего сосуда наоборот был повышен – 0,60 [0,59;0,61].

С помощью иммуногистохимического исследования, мы определили уровень ингибитора апоптоза в тканях миомы матки у женщин репродуктивного возраста в зависимости от клинического течения. Оценка экспрессии данного маркера

осуществлялась по шкале Allred в балльной системе. Данные результаты отображены в таблице 4.

Таблица 4 – Экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 в зависимости от клинического типа роста миомы матки (n=122)

| Тип роста миомы                             | Bcl-2<br>(миоматозный узел)<br>баллы |
|---|--------------------------------------|
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n= 90)    | 4 [3; 6] *                           |
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n= 32) | 2 [1; 3]                             |

Примечание – \* – достоверное отличие Bcl-2 между быстро- и медленнорастущими миомами –  $p < 0,01$

Как видно из таблицы 4, маркер ингибитора апоптоза Bcl-2 был повышен у быстрорастущих миом матки 4 [3; 6] балла по шкале Allred,  $p = 0,00002$ .

У медленнорастущих миом ингибитор апоптоза Bcl-2 имел слабую степень экспрессии и по шкале Allred оценивался в 2 [1; 3] балла,  $p = 0,002$ .

В целом по нашим результатам, индекс пролиферативной активности Ki-67 в тканях миомы низкий. Результаты полученных данных представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от клинического типа роста миомы матки

| Тип роста миомы                             | Ki-67<br>(миоматозный узел) % |
|---|-------------------------------|
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n= 90)    | 1,5 [1,4;1,6]                 |
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n= 32) | 1,4 [1,1;1,5]                 |

Как видно из таблицы 5, индекс пролиферации клеток составил 1,4 -1,5 % что подтверждает доброкачественный рост миомы. Показатели пролиферативной активности клеток в миоме матки достоверно не отличались в зависимости от клинического типа роста узлов.

В зависимости от типа роста миоматозных узлов определили уровень экспрессии маркера p53. Результаты маркера оценивались в %.

Полученные результаты экспрессии протеина p53 в тканях миомы матки у исследуемых женщин представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Экспрессия онкопротеина p53 в зависимости от клинического типа роста миомы матки

| Тип роста миомы                             | p53<br>(миоматозный узел) % |
|---|-----------------------------|
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n= 90)    | 0,8 [0,3; 0,9]              |
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n= 32) | 1,0 [0,9; 1,1]              |

Как видно из таблицы 6, экспрессия маркера p53 в группе А была слабой в двух сравниваемых подгруппах роста миомы матки.

У быстрорастущих миом данный показатель составил 0,8 [0,3; 0,9], а у медленнорастущих – 1,0 [0,9; 1,1],  $p=0,6$ .

Таким образом, нет достоверных отличий в экспрессии данного маркера в миоме матки у женщин репродуктивного возраста.

Основываясь на полученных в результате исследований данных, можно утверждать, что при клинически быстром типе роста миоматозных узлов повышается экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона – (5:7) баллов по шкале Allred. При медленном типе роста миомы матки уровень рецепторов эстрогена значительно ниже, по сравнению с прогестероном.

При быстрорастущем типе роста миомы матки увеличивается и экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2. Не определилась связь между маркером апоптоза Bcl-2 и p53 и Ki-67, тем самым использовать данные маркеры для диагностики роста миомы матки нецелесообразно.

Нами установлено, что имеется прямая линейная связь между уровнем экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона между эндометрием и миоматозными узлами. Таким образом, рецепторный статус эндометрия можно расценивать, как диагностический критерий рецепторности миомы матки.

На основании полученных нами результатов мы разработали подход к лечению миомы матки в зависимости от рецепторного статуса эндометрия у женщин с миомой матки фертильного возраста.

Во II этап исследования было отобрано 80 женщин с детородным потенциалом (группа В). Основным диагнозом у всех пациенток поставлена миома матки разных видов, кроме субмукозной. Участниц исследования распределили поровну на две подгруппы (в каждой подгруппе  $n=40$ ). Критерием распределения послужила клиническая картина заболевания. В подгруппе I наблюдали быстрорастущий тип миомы (более 4 недель гестации за год), в подгруппе II медленнорастущий тип (за 5–7 лет).

Средний возраст пациенток в I подгруппе составил  $36\pm 3,0$  года. В анамнезе заболевания из жалоб преобладали тянущие боли внизу живота и гиперменорея у 30 женщин (75%), 10 пациенток отмечали метроррагию (25%). Нарушения функций смежных органов не отмечалось ни у одной из женщин.

Допплерометрическое исследование показало среднее значение индекса резистентности питающего сосуда (ИР) – 0,50 [0,49; 0,52]. При

иммуногистохимическом определении экспрессии к рецепторам эстрогена и прогестерона в эндометрии преобладали и эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (4:6) баллов по шкале Allred (таблица 7).

Как видно из таблицы 7, у быстрорастущих миоматозных узлов диагностируется повышение количества рецепторов эстрогена и прогестерона, причем уровень прогестерона выше, по сравнению с уровнем экспрессии эстрогенов в 1,5 раза [4: 6] баллов по шкале Allred.

Таблица 7 – Состояние рецепторов эндометрия у наблюдаемых женщин с быстрорастущей миомой матки (n=40)

| Тип роста миомы                         | ER<br>(эндометрий)<br>баллы | PR<br>(эндометрий)<br>баллы |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Подгруппа I<br>Быстрорастущая<br>(n=40) | 4 [3; 6]                    | 6 [5; 8] *                  |

Примечание – \* – достоверность рецептивности в зависимости от типа роста миомы –  $p < 0,05$

Учитывая высокую экспрессию эстрогена и прогестерона, пациенткам в I группе были назначены следующие препараты: ингибитор ароматазы (ИА) Летрозол в дозировке 2,5 мг (1 таблетка в сутки) и биологически активная добавка (БАД) Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат 300 мг 2 раза в день, в течение 6 месяцев.

Во II подгруппе средний возраст пациенток составил –  $33 \pm 3,0$  лет. В анамнезе заболевания преобладали жалобы на тянущие боли внизу живота у 31 женщины (77,5%), а 9 пациенток отмечали бессимптомное течение заболевания (22,5%).

Допплерометрическое исследование показало среднее значение индекса резистентности питающего сосуда (ИР) – 0,60 [0,59; 0,61].

Результаты иммуногистохимии эндометрия во II подгруппе пациенток показали, что у женщин с медленным типом преобладала экспрессия рецепторов прогестерона в отличие от рецепторов эстрогена (3:1) (таблица 8).

Таблица 8 – Состояние рецепторов эндометрия у наблюдаемых женщин с медленнорастущей миомой матки (n=40)

| Тип роста миомы                            | ER<br>(эндометрий)<br>баллы | PR<br>(эндометрий)<br>баллы |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Подгруппа II<br>Медленнорастущая<br>(n=40) | 1 [1; 2]                    | 3 [1; 4] *                  |

Примечание – \* – достоверность рецептивности в зависимости от типа роста миомы –  $p < 0,05$

Женщинам II подгруппы был назначен Мифепристон в дозировке 50 мг (1 таблетка в сутки) и Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат 300 мг 2 раза в день, в течение 6 месяцев.

В результате проведенного лечения по истечении 6 месяцев всем пациенткам было проведено влагалищное исследование, УЗИ и доплерометрия. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные ультразвукового исследования в группах до и после лечения (Ме)

| Группа       | Размер узлов до лечения (мм) | Размер узлов после лечения (мм) | ИР питающего сосуда до лечения | ИР питающего сосуда после лечения | Тип кровоснабжения |
|--------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Подгруппа I  | 50,7<br>[49,6; 51,8]         | 41,7<br>[41,5; 41,9] *          | 0,50<br>[0,49; 0,52]           | 0,60<br>[0,59; 0,63] *            | Периферический тип |
| Подгруппа II | 49,8<br>[49,5; 50,8]         | 42,8<br>[42,1; 43,1] *          | 0,60<br>[0,59; 0,61]           | 0,60<br>[0,59; 0,61] *            | Периферический тип |

Примечание – \* – различие статистически значимо по сравнению с соответствующими показателями до лечения

Как видно из таблицы 9, по результатам лечения отмечалось уменьшение клинической симптоматики и размеров миоматозных узлов в двух подгруппах исследуемых пациенток.

Из клинической картины гиперменорея в подгруппе I стала менее выраженной у 23 женщин (57,5%), еще 10 женщин (25%) отмечали уменьшение болей внизу живота. У 7 пациенток не отмечалось изменения клинической симптоматики (17,5%). Общее состояние у женщин этой подгруппы было удовлетворительное, побочных эффектов от лечения не отмечалось.

При влагалищном исследовании размеры матки составили 8–9 недель гестации. Матка при пальпации плотная, безболезненная, придатки не увеличены с двух сторон.

Размеры узлов в этой подгруппе по данным УЗИ уменьшились на 13,4% (9 мм) у 33 женщин (82,5%), у 7 пациенток (17,5%) не отмечалось изменений. Средний размер миомы после терапии равнялся 41,7 [41,5; 41,9] мм.

Индекс резистентности питающего сосуда увеличился до показателя 0,60 [0,59; 0,63].

Как и в I подгруппе, во II подгруппе у участниц исследования наблюдалась положительная динамика, где терапия проводилась Мифепристоном 50 мг (1 раз в сутки) в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом 300 мг (2 раза в день).

Миоматозные узлы уменьшились в своем размере у 29 женщин (72,5%) на 7 мм (11,4%), в 11 (27,5%) случаях не отмечалось изменения размеров узла. Клинические жалобы в виде снижения тянущих болей внизу живота

диагностированы у 14 женщин из 31 (45,1%).

При бимануальном исследовании размеры матки составили до 9 недель гестации, матка плотная, безболезненная, придатки не определяются у всех женщин. Средний размер миомы по УЗИ после терапии равнялся 42,8 [42,1; 43,1] мм.

Индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61]. Таким образом, в результате проведенного лечения отмечается положительный эффект воздействия Летрозол в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом и комплекса Мифепристон с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом в терапии миомы матки.

В двух исследуемых подгруппах диагностировано уменьшение размеров миоматозных узлов в среднем на 12,4% от первоначального размера миомы.

Тип кровоснабжения в подгруппе I с быстрорастущим типом роста миомы приблизился к показателям ИР – 0,60 [0,59; 0,63] при проведении доплерометрии.

В подгруппе II с медленным типом роста на фоне проводимой терапии Мифепристон с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61].

В рамках контроля лечения, спустя 6 месяцев, была проведена пайпель-биопсия эндометрия на 9–10 день цикла, с последующим определением рецептивности к стероидным гормонам.

Иммунофенотипический профиль эндометрия (исследованы пайпель-биоптаты) в результате лечения не претерпели существенных изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение рецептивности миомы матки по пайпель-биопсии эндометрия позволит практикующим специалистам на раннем этапе диагностировать риск быстрого роста миомы, а, следовательно, своевременно принимать меры по её контролю и лечению. Этот метод представляет собой инновационный подход, который сочетает в себе высокую информативность и минимальную инвазивность.

Предложенная консервативная схема лечения миомы матки основывается на уровне экспрессии рецепторов, что позволяет более точно нацеливаться на патогенез заболевания. При высокой экспрессии эстрогена и прогестерона рекомендуется применять Летрозол в дозе 2,5 мг в сутки в сочетании с Индол-3-карбинолом и Эпигаллокатехином-3-галлатом по 300 мг дважды в день. Таким образом, достигается не только уменьшение размеров миомы, но и снижение клинических проявлений, с чем согласуются данные, полученные на УЗИ.

При низком уровне эстрогенов и высокой концентрации прогестерона целесообразно использовать Мифепристон в дозе 50 мг ежедневно, также в сочетании с Индол-3-карбинолом и Эпигаллокатехином-3-галлатом. Данная схема лечения оказалась эффективной.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-лабораторный анализ миомы матки, диагностированной у женщин репродуктивного возраста, определил общий характер жалоб при осмотре и средние параметры миоматозных узлов. Основные проблемы, озвученные пациентками: геморрагический синдром – 100 случаев (49,5%), болевой синдром с локализацией внизу живота – 84 случая (41,5%). Жалобы отсутствовали (бессимптомное течение) у 18 человек (9%). В зависимости от локализации миоматозных узлов: интрамуральные узлы составили 118 случаев (58,4%), субсерозные – 63 (31,1%), а субмукозные – 21 случай (10,4%). По данным УЗИ средний диаметр миоматозных узлов составил 62,2 [61,1; 63,4] мм ( $p < 0,05$ ), а индекс резистентности питающего сосуда составил ИР – 0,55 [0,50; 0,60] ( $p < 0,05$ ).

2. В зависимости от клинического течения (быстрорастущая и медленно растущая миома) экспрессия рецепторов к стероидным гормонам различна. У быстрорастущих миом соотношение прогестероновых рецепторов к эстрогеновым (в узле) в два раза превышает таковое у медленно растущих лейомиом. Повышение уровня экспрессии прогестероновых рецепторов обуславливают существенное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2, вследствие чего апоптотическая активность клеток снижается, а результатом этого снижения становится более активный рост миоматозных узлов и более выраженная клиническая симптоматика заболевания.

3. Между уровнем экспрессии эстрогенов и прогестерона в миоме матки и уровнем экспрессии рецепторов клеток эндометрия к половым стероидным гормонам существует положительная линейная корреляционная зависимость. Между уровнем экспрессии маркеров p53 и Ki-67 существует положительная линейная корреляционная зависимость средней силы ( $r = 0,56$ ), что указывает на активацию этого белка при ускорении процесса репликации ДНК в ядре клетки.

Между Bcl-2 и PR выявлена положительная линейная корреляционная зависимость средней силы ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,05$ ), что свидетельствует об ингибировании апоптотических процессов в данных клетках.

4. В консервативной терапии миомы матки у женщин репродуктивного возраста с быстрорастущей миомой и повышенной экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона в ней рекомендовано назначение группы ингибиторов ароматазы – Летрозол в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом курсом на 6 месяцев. При медленно растущей миоме матки, с рецепторным компонентом, повышенным в сторону рецепторов прогестерона, имеет место назначение Мифепристона в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом курсом на 6 месяцев.

5. Положительные результаты по истечении 6 месяцев консервативной терапии отмечаются в двух исследуемых подгруппах. При назначении ингибиторов ароматазы отмечается снижение геморрагического и болевого синдрома в 82,5% случаев ( $n = 33$ ). Диагностировано уменьшение размеров миоматозных узлов в среднем на 13,4% (9 мм) от первоначального размера миомы. По результатам доплерометрии зафиксировано увеличение индекса резистентности питающего сосуда до показателей 0,60 [0,59; 0,63]. В подгруппе пациенток, принимающих Мифепристон в комплексе с Индол-3-карбинолом + Эпигаллокатехин-3-галлатом, также отмечается уменьшение размеров миоматозных узлов на 7 мм (11,4%) у 29

женщин (72,5%), в 11 случаях размер миоматозных узлов не изменился (27,5%). Индекс резистентности питающего сосуда составил 0,60 [0,59; 0,61].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработан алгоритм ведения пациенток фертильного возраста с миомой матки (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Алгоритм ведения пациенток в зависимости от данных ИГХ

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В диссертационной работе рассмотрен один из аспектов проблемы миомы матки. В последние годы наблюдается растущий интерес к данной теме, что открывает новые горизонты для анализа и углубленного изучения. Необходимо учитывать не только теоретические аспекты, но и практическое применение полученных данных.

В дальнейшем было бы интересно изучить влияние предложенного лечения на выполнение репродуктивной функции пациенток.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Иванов, И. И. Клиническое течение простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста.– Текст : непосредственный / И. И. Иванов, Ю. В. Гордиенко, Е. В. Попова-Петросян // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 21–27.
2. Особенности рецепторного аппарата простой и пролиферирующей миомы матки / И. И. Иванов, Ю. В. Гордиенко, Е. В. Попова-Петросян [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2021.– Т. 16, № 4.– С. 391–395.
3. Роль половых гормонов в развитии миомы матки / И. И. Иванов, Ю. В. Гордиенко, Е. В. Попова-Петросян, Е. Н. Прочан. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 79–86.
4. Белки-регуляторы клеточного цикла в качестве диагностических маркеров миомы матки / И. И. Иванов, Ю. В. Гордиенко, Е. В. Попова-Петросян [и др.]. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 15–20

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимия

УЗИ – ультразвуковое исследование

Bcl-2 – антиапоптотический маркер

ER – рецепторы к эстрогенам и соответствующие антитела для их ИГХ выявления

M – средняя величина значений

Me – медиана

m – ошибка средней величины

p – достоверность статистического показателя

PR – рецепторы к прогестерону и соответствующие антитела для их ИГХ выявления

p53 – онкомаркер

sd – среднее квадратическое отклонение