

Qarashova M.A.

POSTMENOPAUZAL DÖVRDƏ UŞAQLIQ MIOMASI OLAN QADINLARDA XƏSTƏLİYİN KLİNİK GEDİŞATININ VƏ HORMONAL DƏYİŞİKLİKLƏRİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin I məmalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı

Xülasə. Məqalədə postmenopauzal dövrdə uşaqlıq mioması olan qadınlarda xəstəliyin gedişatının və hormonal dəyişikliklərin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işinin nəticələri əks olunub. Postmenopauzal dövrdə uşaqlıq mioması olan 85 qadın müayinə edilib. Xəstələrin orta yaş həddi $58 \pm 1,0$ (47-80) olmuşdur. Bütün xəstələrdə uşaqlıq miomasının klinik-anamnestik xüsusiyyətləri, qanda hipotalamus-hipofiz-yumurtalıq sistemi hormonlarının səviyyəsi və qan serumunda CA 125 onkomarkerinin səviyyəsi öyrənilmişdir.

Nəticələrin təhlili göstərmişdir ki, müxtəlif lokalizasiyalı genital törəmələri olan xəstələrdən 38 nəfərdə (44,7%) uşaqlıq mioması tamamilə simptomuz keçmişdir. 47 (55,3%) xəstədə müxtəlif klinik simptomlar müşahidə olunurdu. Bunlardan 37 (78,7%) xəstədə müxtəlif dərəcəli ağrılar, 22-də (46,8%) qanlı ifrazat, 17-də (36,2%) dizurik əlamətlər, 10-də (21,3%) qanaxma və 10 (21,3%) xəstədə defekasiya aktının pozulması müşahidə olunmuşdur. 34 (72,3%) xəstədə müxtəlif dərəcəli klimakterik sindrom əlamətləri var idi, bunlardan 23,4% ($n=11$) yüngül, 21,3% ($n=10$) orda ağırlıqda, 27,7% ($n=13$) isə ağır dərəcədə olmuşdur. Aşkar olunmuşdur ki, müayinə edilən xəstələrin qan serumunda prolaktinin, dehidroepiandesteron-sulfatın (DHEA-S) və estronun (E1) səviyyələrində statistik düriüst dərəcədə artım, estradiolun (E₂), LH/FSH nisbətinin göstəricisinin və testosteronun (T) səviyyəsində isə azalma baş vermişdir ($p < 0,05$). CA125 onkomarkerinin göstəriciləri geniş hüddüddə (1,3-600 mMV/ml) dəyişikliyi uğradığından, statistic baxımdan etibarlı nəticə verməmişdir.

Açar sözlər: uşaqlığın mioması, postmenopauzal dövr, hiperandrojeniya

Ключевые слова: миома матки, постменопаузальный период, гиперандрогения

Key words: uterine myoma, postmenopausal period, hyperandrogenia

Гарашова М.А.

ХАРАКТЕР КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Кафедра акушерства и гинекологии-1 Азербайджанского медицинского университета, Баку

Представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения характера клинического течения и изменения уровней гормонов у женщин с миомой матки в постменопаузальном периоде. Было обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47-80) лет. У всех больных изучены клиническо-анамнестические проявления миомы матки, уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в крови, уровень онкомаркера СА 125.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями гениталий в постменопаузальном периоде составляет 44,7% ($n=38$). У 47 (55,3%) больных отмечаются различные клинические проявления миомы матки. При этом у 37 (78,7%) наблюдаются боли различной интен-

сивности, у 22 (46,8%) кровянистые выделения, у 17 (36,2%) дизурические явления, у 10 (21,3%) больных кровотечения и у 10 (21,3%) нарушения акта дефекации. У 34 (72,3%) больных с миомой матки в постменопаузе определены проявления климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом частота легкой степени климактерического синдрома составляет 23,4% ($n=11$), средней тяжести климактерического синдрома 21,3% ($n=10$). Частота тяжелой степени климактерического синдрома – 27,7% ($n=13$). Установлено, что у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде отмечается достоверное увеличение показателей пролактина (Прл), дезидроэпандиостерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрогена (Э₁) и существенное снижение соотношения лютеинизирующего (ЛГ) фолликуло-стимулирующего (ФСГ) гормонов (ЛГ/ФСГ), эстрадиола (Э₂) и тестостерона (Т_{общ}) ($p < 0,05$). Показатель онкомаркера СА125 колебался в довольно широких пределах – 1,3-600 мМЕ/мл и поэтому был статистически недостоверным.

Известно, что самой распространенной доброкачественной патологией матки является миома, частота которой у женщин старше 35 лет составляет 25% [1,2]. Частота встречаемости миомы матки в зависимости от возраста имеет тенденцию к увеличению. Установлено, что у женщин 40-60 лет данный показатель был в пределах 33-40% [3].

Хотя и имеются многочисленные исследования относительно миомы матки, этиологические и патогенетические механизмы образования этих опухолей точно не установлены. Полагают, что опухоль растет как генетический аномальный клон клеток, в результате мутации которого клетки утрачивают способность к нерегулируемому росту. Установлено, что первичная мутантная клетка передает свои свойства в результате деления последующим клеткам, что в дальнейшем определяет различный темп роста опухолевых клеток [4].

В патогенезе миомы матки существенная роль отводится половым гормонам. Высокая активность гормонов в репродуктивном периоде способствует росту миоматозных узлов. В тоже время в возникновении и развитии миомы матки, мнение о значении роли половых гормонов противоречиво. В последние годы в возникновении миомы матки была выдвинута роль «прогестеронового» фактора, что объясняет ключевую роль прогестерона в запуске молекулярно-генетических нарушений в тканях [5].

Предполагают, что в постменопаузальном периоде основную роль в патогенезе роста миомы матки играют снижение скорости апоптоза и наличие новых очагов

пролиферации, на фоне снижения чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции [6]. В этом периоде недостаток яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела, что способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях [7].

Основным эстрогеном в период перименопаузы является эстрон, отличающийся низкой гормональной активностью, но способностью на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста. Благодаря этому, а также высокой продукции гонадотропинов, являющихся прямыми ингибиторами апоптоза и индукторами пролиферации, происходит отсутствие регресса миомы матки в постменопаузе, а порой и увеличение ее размеров [6]. Отсутствие регресса миоматозного узла в течение 2 лет постменопаузы увеличивает риск развития рака эндометрия яичников, а также саркомы матки, что обусловлено гормональной независимостью пролиферативных процессов в этих узлах [8]. В возникновении и развитии миомы матки особую роль отводят синергичному влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста, цитокинов, иммунореактивного инсулина [9,10].

Следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения об особенностях течения миомы матки в постменопаузальном периоде ограничены и противоречивы.

Исходя из актуальности проблемы определена цель настоящего исследования. Целью исследования явилось изучение характера клинического течения и особенностей гормональных изменений при на-

личии миомы матки в постменопаузальном периоде.

Материал и методы исследования. Обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47-80) лет. При этом средний возраст наступления менопаузы у данной группы больных составил $50,4 \pm 0,3$ (45-55) лет. Длительность менопаузы была в пределах $7,2 \pm 0,9$ (1,5-30) лет.

У всех больных были изучены клиническо-анамнестические проявления миомы матки, состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, определены уровни онкомаркера СА 125.

С целью изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с миомой матки в постменопаузальном периоде были определены уровни: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ, пролактина (Прл), эстрадиола (E_2), эстрона (E_1), прогестерона (П), тестостерона (Т) и дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Исследование уровня гормонов производилось на аппарате иммуноферментного анализа Cobas E-411 (Roche-Hitachi, Japan).

Полученные количественные, качественные данные были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами медицинской статистики с учетом современных требований. При этом были применены методы вариационного, корреляционного, дисперсионного, дискриминантного и ROC-анализов. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (М), их среднеквадратические отклонения (s), стандартные ошибки (m), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Для оценки разницы между вариационными рядами предварительно использовался параметрический критерий t Стьюдента.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования было установлено, что из 85 больных, включенных в исследование, у 13 (15,3%) больных миома матки сочеталась с раком яичников. Частота сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия составила 14,1% (n=12). Частота сочетания миомы матки с полипом эндометрия составила 8,2% (n=7). У больных с раком шейки матки наличие миомы матки определялось в 7,1% (n=6)

случаев.

Всем больным был определен индекс массы тела, который составил $29,5 \pm 0,9$ (19-44) $кг/м^2$, что отражает наличие преобладания повышенной массы тела у больных с миомой матки в постменопаузе.

Изучение выраженности климактерического синдрома у больных с миомой позволило установить, что у 13 (27,7%) больных отсутствовали какие-либо клинические проявления климактерического синдрома. У 34 (72,3%) больных отмечалось наличие климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом, частота легкой степени климактерического синдрома составила 23,4% (n=11), средней тяжести климактерического синдрома 21,3% (n=10), а частота тяжелой степени составила 27,7% (n=13).

Следует отметить, что наличие миомы матки у больных с раком яичников (15,3%), с гиперпластическими процессами эндометрия (22,3%) и с раком шейки матки (7,1%) характеризовалось бессимптомным течением, и было выявлено при эхографическом исследовании больных.

Таким образом, частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями гениталий в постменопаузальном периоде составила 44,7% (n=38).

У 47 (55,3%) больных отмечались различные клинические проявления миомы матки. Результаты исследования субъективных проявлений 47 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде представлены на рис. 1. Как видно из данного рисунка, у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде отмечалась высокая частота более различной интенсивности (38,1%), кровянистых выделений (22,7%), дизурических проявлений (17,5%), кровотечений из половых путей (10,3%), а также наличие затрудненной дефекации (10,3%).

Следует отметить, что высокая частота кровянистых выделений и кровотечений при миоме матки в постменопаузальном периоде обусловлена наличием сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия у 16 (34%) больных (из 47).

Как видно из таблицы 1, у больных с миомой матки в постменопаузальном пе-

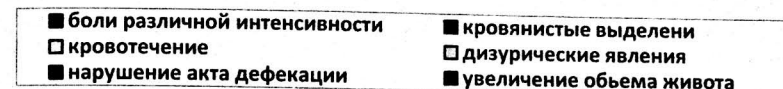
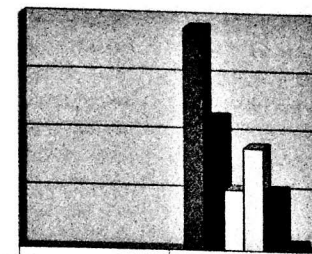


Рис. 1. Частота клинических проявлений миомы матки в постменопаузальном периоде

риоду отмечается достоверное увеличение показателей Прл, ДГЭА-С, E_1 и существенное снижение соотношения ЛГ/ФСГ, E_2 и $T_{общ}$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования уровня гормонов у больных с миомой матки в постменопаузе представлены в таблице 1.

Изучение показателей уровня СА125 у больных с миомой матки в постменопаузе

позволило выявить, что уровень данного онкомаркера составил $42,7 \pm 25,5$ (1,3-600) мМЕ/мл, что отражало некоторое увеличение данного показателя у этой группы больных. Наличие высоких показателей онкомаркера у больных с миомой матки, по всей вероятности, является результатом сочетания миомы матки с опухолевыми образованиями яичников.

Таблица 1. Показатели гормонов у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде (M±Se)

Показатели гормонов	Больные с миомой матки	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода	p
ФСГ, мМЕ/мл	$41,9 \pm 6,2$ (2,82-90,8)	$54,24 \pm 2,4$	$>0,05$
ЛГ, мМЕ/мл	$26,0 \pm 4,7$ (3,66-62,3)	$21,92 \pm 1,92$	$>0,05$
ЛГ/ФСГ	$0,62 \pm 0,02$	$2,49 \pm 0,03$	$<0,05$
Прл, нг/мл	$671,8 \pm 78,6$ (235-1190)	$116,86 \pm 3,99$	$<0,05$
ДГЭА-С, пг/мл	$121,2 \pm 22,9$ (11,3-310)	$13 \pm 0,03$	$<0,05$
E_1 , нг/мл	$98,9 \pm 3,3$ (36,5-170,2)	$9,5 \pm 0,52$	$<0,05$
E_2 , пг/мл	$12,8 \pm 2,1$ (0,4-24,6)	$40,4 \pm 2,1$	$<0,05$
E_3 , пг/мл	$0,1 \pm 0,002$ (0,06-0,29)	-	-
Р, нг/мл	$0,4 \pm 0,1$ (0,04-1,41)	$0,54 \pm 0,09$	$>0,05$
$T_{общ}$, нг/мл	$0,2 \pm 0,01$ (0,02-0,36)	$1,81 \pm 0,005$	$<0,05$

Обсуждение. Полученные результаты позволили установить, что в постменопаузальном периоде клиническое течение миомы матки в большинстве своем бессимптомное. Зачастую миома обнаруживается случайно при рутинном гинекологическом обследовании или же сопутствует другой гинекологической патологии. Но вместе с тем миома может иметь и различные клинические проявления в зависимости от размера и локализации. По данным литературы, установлена взаимосвязь между развитием лейомиомы и ожирением. Было доказано, что увеличение массы тела женщины на каждые 10 кг повышает вероятность развития лейомиомы матки на 21% [11].

В литературе имеются сведения о том, что у больных с миомой матки частота климактерического синдрома в 2-2,5 раза выше, что обусловлено истощением защитно-приспособительных механизмов в результате таких факторов, как наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний органов малого таза, большое количество абортос [12, 13].

Исследование гормонального профиля больных с миомой матки в постменопаузальном периоде показало наличие гипер-

пролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении, за счет повышения уровня эстрогена, а также уменьшение уровня тестостерона, эстрадиола и соотношения ЛГ/ФСГ. Полученные данные совпадают с результатами других исследований, утверждающих, что постменопаузальный период является фактором риска, способствующим увеличению вероятности роста миоматозных узлов [14, 15].

Изучение диагностической значимости СА125 при миоме матки позволило установить, что повышение уровня данного онкомаркера является результатом сочетанности миомы матки с другими опухолями гениталий.

Анализ результатов настоящего исследования, позволил установить, что основными факторами, влияющими на рост и развитие миомы матки в постменопаузе, являются наличие гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении за счет увеличения уровня Э₁, что приводит к дисбалансу механизмов апоптоза и пролиферации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Chen H., Liu Y., Shen L.F. Ovarian thecoma-fibroma groups: clinical and sonographic features with pathological comparison // J.Ovarian.Res., 2016, №9, p.81.
2. Ludwin A., Ludwin I., Pityński K., Basta P., Basta A. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration // J.Minim.Invasive Gynecol., 2013, vol.20, №5, p.672-685.
3. Zhang Y., Hua K.Q. Patient's age, myoma size, muoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy // J.Laparoendosc.Adv. Surg. Tech. A., 2014, vol.24, №2, p.95-99.
4. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // Seminars in Reproductive Medicine., 2010, vol.28, 3, p.204-217.
5. Sato K., Yuasa N., Fujita M., Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma // Am.J. Obstet.Gynecol., 2013, №21.
6. Lebedev V.A., Davidov A.I., Pashkov V.M. Spornie i ne reshennie voprosi lecheniya I profilaktiki miomi матки u bolnix reproductivnogo perioda [Controversial and unresolved issues of treatment and prevention of uterine fibroids in patients of the reproductive period] // J.Trudniy pasient [Complicated patient], 2013, №8-9, p.14-19.
7. Samoylova T.E. Neoperativnie metodi lecheniya miomi [Non-surgical methods of treatment of uterine fibroids] // J.Lechashiy vrach [Therapist], 2010, №3, p.53-60.
8. Henri Mater, Xavier F., Lobna Ouldamer. Therapeutic management of terine fibroib tumors: update French guidelines // Eur.J. Obstet.Gynecol.Reprod Biol., 2012, vol.165, p.156-164.

9. Tikhomirov A.L. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosoxranayushhego lecheniya [Uterine fibroids, pathogenetic rationale for organ-preserving treatment] // M., 2013, 319 p.
10. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids // Epidemiology., 2013, vol.24, p.447-453.
11. Seferova S.I., Amiraslanov A.A. Ushaglig cisminin xoshxasseli deyishlikleri ile birge endometriya xerhengi [Benign processes of the uterine corpus and endometrial cancer] // Azerbaijan Tibb Jurnalı [Azerbaijan Medical Journal], Baki, 2019, N4, p.100-104.
12. Kondratovich L.M. Sovremenniy vzglad na etiologiyu, patogenez i sposobi lecheniya miomi матки [Modern view of the etiology, pathogenesis and methods of treatment of uterine fibroids] // Rossiyskiy Meditsinskiy jurnal [Russian Medical Journal], 2014, №5, p.36-40.
13. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod Biol., 2013, vol.171, №2, p.329-332.
14. Litta P., Conte L., De Marchi F., Saccardi C., Angioni S. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy // Gynecol.Endocrinol., 2013, №5.
15. Spies J.B. Current evidence on uterine embolization for fibroids // Semin.Intervent.Radiol., 2013, vol.30, №4, p.340-346.

Garashova M.A.

THE CHARACTERISTIC OF CLINICAL COURSE AND FEATURES OF HORMONAL CHANGES IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD

Department of Obstetrics and Gynecology-1, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The results of present study demonstrate the characteristics of clinical manifestations and features of hormonal changes in women with uterine fibroids in the postmenopausal period. 85 patients with uterine myoma in the postmenopausal period were examined. The average age of patients was 58 ± 1.0 (47-80) years. Criteria of inclusion are all patients with uterine myoma of up to 12 weeks of gestation of various localization in the postmenopausal period. In all patients, the clinical and anamnestic manifestations of uterine fibroids were studied. The state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, the determination of the level of the CA 125 tumor.

In 47 (55.3%) patients, various clinical manifestations of uterine fibroids were noted: in 37 (78.7%) patients there was pain of varying intensity, in 22 (46.8%) of patients was bloody discharge, in 17 (36.2%) dysuric phenomena, 10 (21.3%) patients had bleeding and 10 (21.3%) patients had defecation disorders. In 34 (72.3%) patients, the presence of menopausal syndrome of varying severity was noted. At the same time, the frequency of mild menopausal syndrome was 23.4% (n=11), moderate climacteric syndrome was 21.3% (n = 10), and the frequency of severe degree was 27.7% (n=13). In patients with uterine myoma in the postmenopausal period, there was a significant increase in Prl, DHEA-S, E₁ and a significant decrease in the LH / FSH ratio, E₂, and Tot (p<0.05). The indicator of the CA125 tumor marker fluctuates within a fairly wide range - 1.3-600 mIU / ml and therefore was statistically unreliable.

Автор для корреспонденции:

Гарашова Мина Ариф гызы – доктор философии по медицине, доцент кафедры акушерства и гинекологии-1 Азербайджанского медицинского университета, Баку

E-mail: mail:minagarashova5@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4805-7228