

ПРЕГРАВИДАРНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ И ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Новикова В.А.¹, Хорольский В.А.¹, Пшидаток Б.З.², Чобанян А.Г.³

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: vadim23_67@mail.ru;

²Перинатальный центр краевой клинической больницы № 2 г. Краснодара, Краснодар, e-mail: vladislavan@mail.ru

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Процессы пролиферации, регрессии и инволюции в молочной железе как органа женской репродуктивной системы являются гормонально-зависимыми. Современная фармакотерапия (агонисты гонадолиберинов, антигестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов) позволяет контролировать гиперпластические процессы в гормонально-зависимых тканях и фертильность женщины (примем комбинированных оральных контрацептивов). Эффект антирецидивной терапии и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на молочные железы и эндометрий может быть различным. В настоящем исследовании проведена оценка влияния КОК в рамках прегравидарной подготовки на состояние молочных желёз и эндометрия у женщин после миомэктомии и антирецидивной терапии. Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование. Отобрано 150 женщин с миомой матки, планирующих беременность после миомэктомии, которым в послеоперационном периоде назначалась антирецидивная терапия миомы матки (агонисты гонадолиберинов, мифепристон, эсмия), и в дальнейшем в течение не менее 12 месяцев, учитывая «свежий» рубец на матке после миомэктомии, с целью контрацепции и регенерации миометрия индивидуально назначались КОК. На фоне 3 месяцев приёма КОК отмечен риск увеличения клинических и/или УЗ-признаков диффузной мастопатии. К концу приёма КОК частота выявления клинических и/или УЗ-признаков диффузной мастопатии соответствовала исходным показателям или же незначительно уменьшилась. Применение КОК было ассоциировано с незначительным увеличением числа мелких кист в ткани молочной железы, но не их диаметра. Назначение КОК после антирецидивной терапии в течение трёх месяцев нормализует толщину эндометрия: достоверно уменьшает до нормальных значений после назначения мифепристона и эсмии, увеличивает после применения агонистов гонадолиберинов. После отмены КОК в первый фертильный цикл толщина эндометрия в пролиферативной фазе соответствует нормальным значениям (отсутствует гипотрофия или гипертрофия), удовлетворяет условиям, необходимым для восстановления фертильности.

Ключевые слова: мастопатия, эндометрий, миома матки, антирецидивная терапия, агонисты гонадолиберинов, антигестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, комбинированные оральные контрацептивы.

PREGRAVID STATE OF THE BREAST AND ENDOMETRIUM IN WOMEN AFTER MYOMECTOMY

Novikova V.A.¹, Khorolsky V.A.¹, Pshidatok B.Z.², Chobanyan A.G.³

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: vadim23_67@mail.ru;

²Perinatal Center of Territorial Clinical Hospital N2 of Krasnodar, Krasnodar, e-mail: vladislavan@mail.ru;

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow

The processes of proliferation, regression and involution in the mammary gland as the organ of the female reproductive system are hormone-dependent. Modern pharmacotherapy (gonadoliberin agonists, antigestagens, selective modulators of progesterone receptors) allows to control hyperplastic processes in hormone-dependent tissues and fertility of women (we will take combined oral contraceptives). The effect of anti-recurrent therapy and combined oral contraceptives (COCs) on the mammary gland and endometrium may be different. In this study, an assessment was made of the effect of COCs in pregravid preparation on the condition of the mammary gland and endometrium in women after myomectomy and anti-recurrent therapy. A prospective, non-randomized cohort study was conducted. We selected 150 women with uterine fibroid who are planning a pregnancy after myomectomy, who in the postoperative period was prescribed anti-recurrent therapy for uterine fibroids (gonadoliberin agonists, mifepristone, esmia), and further for at least 12 months, given the "fresh" scar on the uterus after myomectomy, with the purpose of contraception and regeneration of the myometrium were individually assigned to COCs. Against the background of 3 months of COC admission, the risk of increasing clinical and / or US signs of diffuse mastopathy was noted. By the end of COC admission, the frequency of detection of clinical and / or ultrasound signs of diffuse mastopathy was consistent with the baseline

or slightly decreased. The use of COCs was associated with a slight increase in the number of small cysts in the breast tissue, but not in their diameter. The appointment of COC after anti-recurrent therapy for three months normalizes the thickness of the endometrium: significantly reduces to normal values after the administration of mifepristone and esmia, increases after the use of gonadoliberin agonists. After cancellation of the COC in the first fertile cycle, the thickness of the endometrium in the proliferative phase corresponds to normal values (no hypotrophy or hypertrophy), satisfies the conditions necessary to restore fertility.

Keywords: mastopathy, endometrium, uterine fibroid, anti-recurrent therapy, gonadoliberin agonists, antigestagens, selective modulators of progesterone receptors, combined oral contraceptives.

Молочная железа (МЖ) как орган женской репродуктивной системы характеризуется гормонально-зависимыми процессами пролиферации, регрессии и инволюции [3]. Современная фармакотерапия позволяет контролировать не только фертильность женщины (прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [2-4,6], но нефизиологические пролиферативные процессы в гормонально-зависимых тканях (агонисты гонадолиберина, антигестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов) [1]. Однако терапия нефизиологической пролиферации в молочных железах, например, может быть сопряжена с изменением структуры эндометрия. Существует такое понятие, как «изменения эндометрия, ассоциированные с приемом модуляторов прогестероновых рецепторов (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (РАЕС)). Применение КОК до настоящего времени является предметом дискуссии в плане потенциальных рисков рака молочной железы [5]. Таким образом, терапия гиперпластических процессов в органах женской репродуктивной системы требует от клинициста соизмерения рисков и пользы.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния КОК в рамках прегравидарной подготовки на состояние молочных желез и эндометрия у женщин после миомэктомии и антирецидивной терапии.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование женщин с миомой матки (ММ), планирующих беременность после миомэктомии лапароскопическим доступом. Отобрано 150 женщины, которым в послеоперационном периоде назначалась антирецидивная терапия ММ (агонисты гонадолиберина, мифепристон, эсмия), и в дальнейшем в течение не менее 12 месяцев, учитывая «свежий» рубец на матке после миомэктомии, с целью 1) контрацепции и 2) реабилитации (регенерации) миометрия индивидуально назначались КОК.

На основании УЗИ в фолликулярную фазу менструального цикла исследовали толщину эндометрия: после завершения антирецидивной терапии, через 3 месяца приёма КОК в прекоцепционный период, и далее – в первом фертильном цикле после отмены КОК.

Также в фолликулярную фазу менструального цикла на основании УЗИ оценивали состояние молочных желез: толщину железистой ткани, эхо-плотность, наличие диффузных

или очаговых изменений кистозного или фиброзного характера. Исследование проводилось в те же дни, что и УЗИ эндометрия трехкратно – после завершения антирецидивной терапии, через 3 месяца приёма КОК в прекоцепционном периоде, и далее – в первом фертильном цикле после отмены КОК.

Статистическая обработка полученных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин составил $29,05 \pm 0,33$ (Me=28) лет). ИМТ составил $24,77 \pm 0,15$, у 53,33 % (n=80) женщин ИМТ был более 25.

Длительность заболеванием ММ составило $3,03 \pm 0,22$ (Me=4) лет. Возраст, в котором впервые была диагностирована ММ – $25,91 \pm 0,22$ (Me=26) лет.

Представлял значительный интерес тот клинический фон, который предшествовал, являлся предпосылкой для нарушения репродуктивной функции женщины вследствие ММ. До миомэктомии у женщин отмечался характерный для ММ болевой синдром у 27,33 % (n=41) женщин. Нарушение питания миоматозного узла было выявлено 12 % (n=18) женщин, нарушение функции соседних органов – у 10 % (n=15) женщин, нарушение менструально-овариальной функции у 58 % (n=87) женщин.

При оценке репродуктивного анамнеза было установлено, что все женщины, включенные в настоящее исследование, имели в анамнезе беременность. Число родов в анамнезе не превышало 1. Тем не менее у 18 (12 %) женщин отмечен рост миомы матки во время беременности. Число аборт на одну женщину могло достигать 4. Частота выкидышей составила 14 % (n=21), срок беременности, при котором произошел самопроизвольный выкидыш – $10,18 \pm 0,69$ недель ($p < 0,05$).

До назначения КОК были выяснены данные анамнеза. Выяснилось, что 108 (72 %) женщин имели фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ), 22,67 % (n=34) – бессимптомную, 49,33 % (n=74) – циклическую форму. При анализе протоколов УЗ-исследований молочных желез ФКБ сопровождалась признаками диффузных изменений, и у 24 % (n=36) отмечались кистозные образования, максимальный диаметр которых не превышал 15 мм.

Антирецидивная терапия оказала влияние на состояние молочных желез. У женщин, принимающих агонисты гонадолиберина (n=19), исчезли признаки диффузных изменений в молочных железах и циклическая форма ФКБ. Однако у 10 женщин, принимающих мифепристон или эсмию при отсутствующих ранее симптомах циклической формы ФКБ, данная клиническая симптоматика появилась. Также появились и УЗ-признаки диффузных изменений в молочных железах (рисунок 1). Суммарно, число женщин с признаками ФКБ составили $108-19+10=99$, с циклической формой ФКБ $74-19+10=65$. Применение

антирецидивной терапии значительно не повлияла на количество и диаметр кист в молочных железах.

На фоне приёма КОК была выявлена связь с увеличением клинических и/или УЗ-признаков диффузной мастопатии через 3 месяца приёма. Однако перед отменой КОК частота выявления диффузной мастопатии вернулась к исходным показателям или же незначительно уменьшилась. Данные изменения были нами прогнозируемы и расценены как «период адаптации к КОК». Применение КОК было ассоциировано с незначительным увеличением числа мелких кист в ткани молочной железы, но не их диаметра.

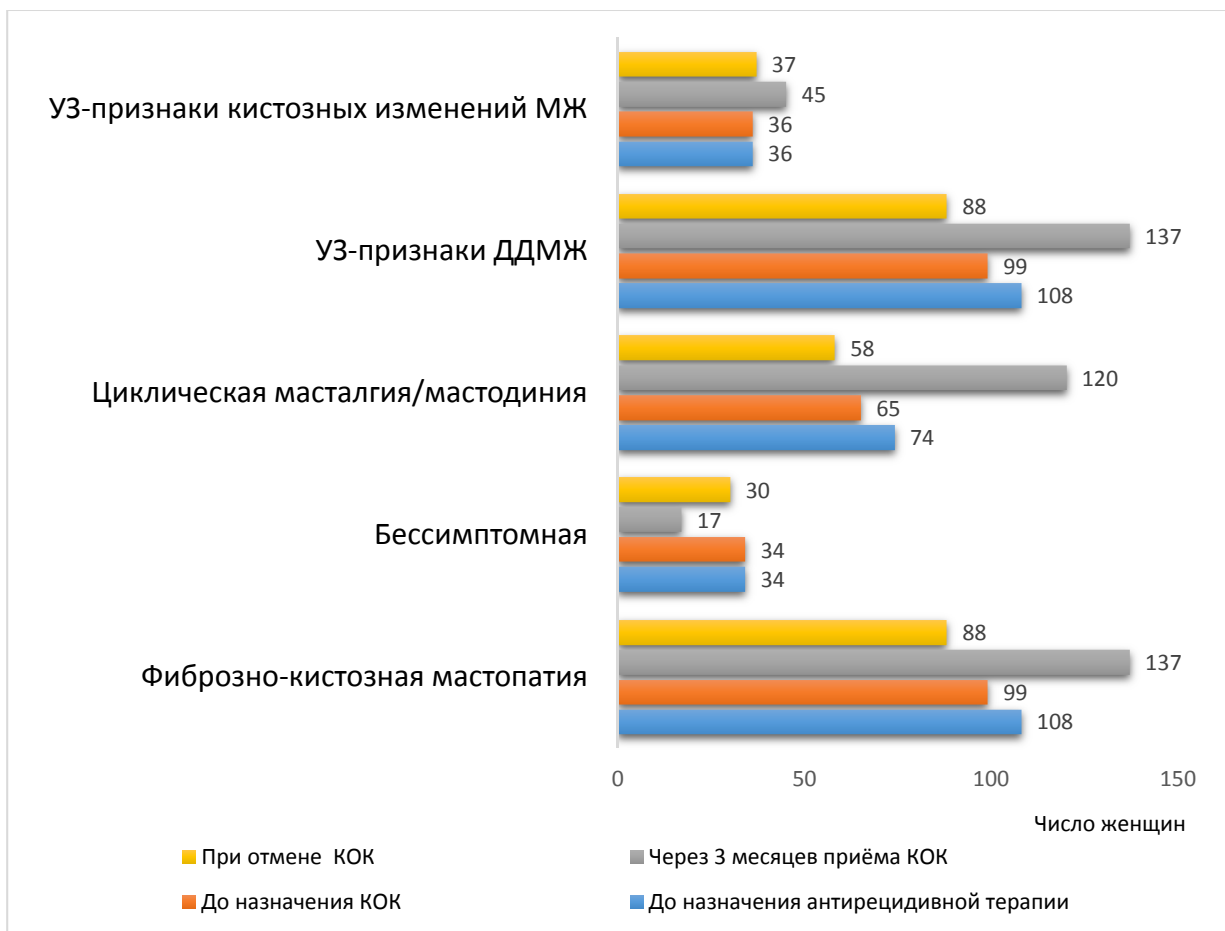
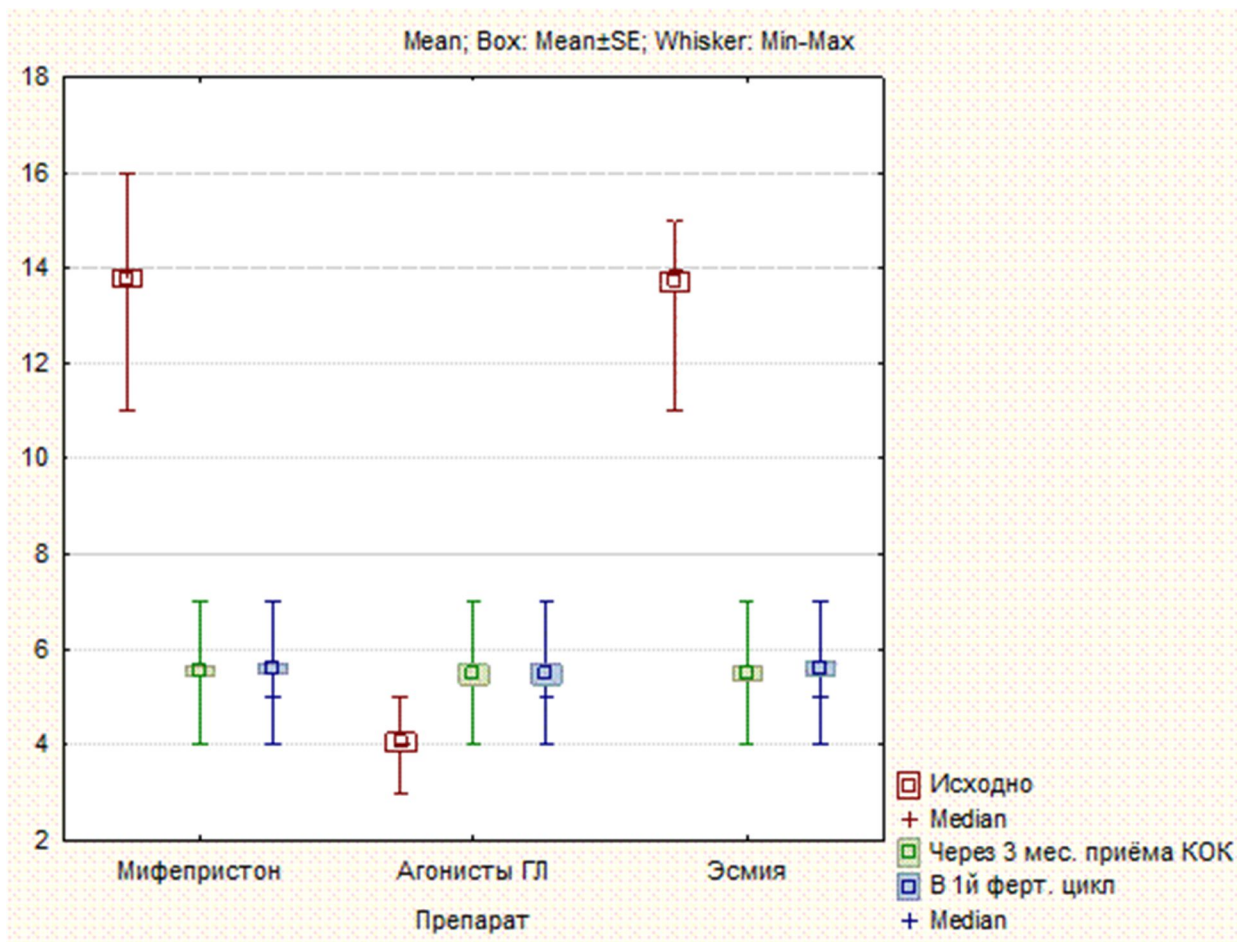


Рис. 1. Динамика состояния МЖ на фоне приёма комбинированных оральных контрацептивов

При дифференцированной динамической УЗ-оценке толщины эндометрия у женщин I группы, связанную с приёмом КОК в прегравидарном периоде, нами учитывался препарат выбора при антирецидивной терапии. Понимая известные риски снижения толщины эндометрия вплоть до атрофии при назначении агонистов гонадолиберинов, и риски изменения эндометрия, ассоциированные с приемом модуляторов прогестероновых рецепторов, мы изучали изменение состояния эндометрия с отменой антирецидивного препарата и последующим назначением КОК, а также в первом фертильном цикле.

Если оценить динамику толщины эндометрия в целом, то (рисунок 2) у женщин, принимающих мифепристон и эсмию, толщина эндометрия исходно была значительно выше, чем у женщин, принимающих агонисты гонадолиберинов, и в течение 3 месяцев приема КОК значительно уменьшилась до уровня, сопоставимого в последующем первом фертильном цикле.



Время исследования	Среднее значение (Mean)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Стандартное отклонение (Std.Dev.)	Стандартная ошибка (Standard Error)
После приёма агонистов гонадолиберинов						
Исходно	4,052632	4,0	3,0	5,00	0,848115	0,194571
Через 3 мес. приёма КОК	5,473684	5,0	4,0	7,00	0,904828	0,207582
В 1й фертильный цикл	5,473684	5,0	4,0	7,00	0,904828	0,207582
После приёма мифепристона						
Исходно	13,80460	14,0	11,0	16,0	1,563308	0,167604
Через 3 мес. приёма КОК	5,56322	5,0	4,0	7,0	0,923859	0,099048
В 1й фертильный цикл	5,62644	5,5	4,00	7,0	0,906111	0,097145
После приёма эсмии						
Исходно	13,71591	14,0	11,0	15,0	1,207524	0,182041

Через 3 мес. приёма КОК	5,50000	5,0	4,0	7,0	0,976467	0,147208
В 1й фертильный цикл	5,59091	5,0	4,0	7,0	0,871198	0,131338

Рис. 2. Динамика изменения толщины эндометрия, ассоциированная с приёмом КОК в прегравидарном периоде, в зависимости от антирецидивной терапии

При оценке динамики толщины эндометрия в зависимости от выбранного антирецидивного препарата выяснилось следующее. После завершения приёма мифепристона толщина эндометрия составляла ($M \pm SD$) 13,81 мм \pm 1,56 мм. Через 3 месяца последующего приёма КОК толщина эндометрия достоверно уменьшилась до 5,56 \pm 0,92 мм ($t=44,17356$, $p<0,001$). После отмены КОК в первый фертильный цикл в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла толщина эндометрия сохраняла сопоставимые с предыдущими значения – 5,62 \pm 0,91 мм, что было достоверно меньше, чем после отмены мифепристона ($t=43,84713$, $p<0,001$).

После завершения приёма агонистов гонадолиберинов толщина эндометрия составляла ($M \pm SD$) 4,05 \pm 0,85 мм. Через 3 месяца на фоне приёма КОК толщина эндометрия достоверно увеличилась до 5,47 \pm 0,91 мм ($t=4,46567$, $p<0,05$), сохраняла сопоставимые значения вплоть до первого фертильного цикла в раннюю пролиферативную фазу – 5,47 \pm 0,90 мм.

После завершения приёма эсмии толщина эндометрия составляла 13,72 мм \pm 1,21 мм. Через 3 месяца последующего приёма КОК толщина эндометрия достоверно уменьшилась до 5,50 \pm 0,98 мм ($t=38,05263$, $p<0,001$). После отмены КОК в первый фертильный цикл в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла толщина эндометрия сохраняла сопоставимые с предыдущими значения – 5,59 \pm 0,87 мм, что было достоверно меньше, как и после отмены эсмии, аналогично мифепристона.

Таким образом, в результате настоящего исследования было установлено, что назначение КОК после антирецидивной терапии в течение трёх месяцев нормализует толщину эндометрия: достоверно уменьшает до нормальных значений после назначения мифепристона и эсмии, увеличивает после применения агонистов гонадолиберинов. После отмены КОК в первый фертильный цикл толщина эндометрия в пролиферативной фазе соответствует нормальным значениям (отсутствует гипотрофия или гипертрофия), удовлетворяет условиям, необходимым для восстановления фертильности.

Список литературы

1. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
2. Сухих Г.Т. и соавт. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции / Г.Т. Сухин. – Москва, 2012. – 178 с.
3. Татарчук Т.Ф. К вопросу о профилактике патологии молочных желёз / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 6 (8). – С. 10-16.
4. Cameron Sh. Contraceptive medical eligibility criteria (UKMEC) / Cameron Sh. et al. – UK. – 2016. – 178 p.
5. Charlton B.M. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study / B.M. Charlton, J.W. Rich-Edwards, G.A. Colditz, S.A. Missmer, B.A. Rosner, S.E. Hankinson, F.E. Speizer, K.B. Michels // BMJ. – 2014. – № 31. – P. 349: g6356. doi: 10.1136/bmj.g6356.
6. Robson S. Combined Hormonal Contraceptives. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists / S. Robson et al. – 2016. – 12p.