

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТОК ПІСЛЯ ГІСТЕРОСКОПІЧНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

КЛАДІЄВ В. М.

Державна наукова установа
«Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами. м.Київ, Україна

Лейоміома матки є найбільш поширеною пухлиною жінок репродуктивного віку. Субмукозна локалізація міоми спричинює аномальні маткові кровотечі, а також перешкоджає реалізації репродуктивної функції. Гістероскопічна міомектомія є можливістю органозберігаючого оперативного лікування субмукозної міоми матки, але настання вагітності після неї залишається проблемою. Мета дослідження - вивчити вміст статевих гормонів у жінок після гістероскопічного лікування субмукозної міоми матки та вплив на нього запропонованого профілактичного комплексу. Матеріал та методи дослідження – визначено концентрацію репродуктивних гормонів (пролактину, естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ) в сироватці 221 пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію, зразу після оперативного втручання та через 3 місяці потому. 121 жінка основної групи отримувала протягом 3 місяців після втручання лікувальний комплекс антипроліферативної, протизапальної та ангіопротекторної дії, 100 пацієнток групи порівняння зазнали лише оперативного втручання. Групу контролю утворили 100 здорових жінок репродуктивного віку. Результати та їх обговорення. У всіх пацієнток, що зазнали гістероскопічної міомектомії, основної групи та групи порівняння, виявлено зростання рівня естрадіолу (62,5 нг/мл та 60,3 нг/мл проти 40,7 нг/мл в групі контролю) та зниження – прогестерону (10,3 нмоль/л, 13,5 нмоль/л та 23,9 нмоль/л відповідно), більша частина пацієнток основної групи та групи порівняння мали гіперпролактинемію, а також збільшене співвідношення ЛГ/ФСГ. Через 3 місяці лікування в основній групі зареєстровано нормалізацію всіх вказаних показників, в групі порівняння гормональний баланс лишився на рівні післяопераційного. Висновки: 1. Гормональний статус пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію, характеризується підвищеним вмістом пролактину та естрадіолу, зниженою концентрацією прогестерону та порушеним співвідношенням гонадотропних гормонів. 2. На тлі запропонованого лікувального комплексу, який застосовують в післяопераційному періоді, спостерігають вірогідну нормалізацію концентрації пролактину, естрадіолу та прогестерону, а також – співвідношення ФСГ/ЛГ.

Ключеві слова: гістероскопічна міомектомія, субмукозна лейоміома матки, ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон.

Лейоміома матки субмукозної локалізації займає до 10% в структурі всіх випадків цієї пухлини матки, щоправда після 50 років частка збільшується до 70-80% [1]. В США на лікування лейоміоми субмукозної локалізації витрачають щороку більше коштів, ніж на лікування захворювань молочної залози та яєчників разом [10]. Виступаючи в порожнину матки, підслизові міоми можуть спричинити надмірну маткову кровотечу та альгодисменорею, також вважають, що вони є причиною порушення

репродуктивної функції [2]. Гістероскопічна міомектомія є мінімально інвазивним і консервативним хірургічним методом першої лінії для лікування лейоміоми підслизової локалізації, особливо у жінок з неаелізованою репродуктивною функцією [6].

Гормональний дисбаланс є потужним чинником формування лейоміоми матки, коливання концентрації естрогенів чинить стимулюючий вплив на прогресування пухлини, зокрема – і за рахунок підвищення чутливості міометрію до прогестерону [5].

Механізми порушення фертильності при субмукозній локалізації міоми матки, на думку J.Ma et al.(2023) включають надмірну скоротливу активність міометрію, аномальну васкуляризацію та розлади цитокінового профілю [7]. Саме тому пацієнтки навіть після оперативного лікування субмукозної міоми матки мають нижчий рівень імплантації та живонародження, ніж контрольна група пацієнток [8]. Попри це, Franasiak J et al. (2021) зазначили, що видалення субмукозного вузла в рамках підготовки до циклів ДРТ збільшує їх ефективність [11].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити вміст статевих гормонів у жінок після гістероскопічного лікування субмукозної міоми матки та вплив на нього запропонованого профілактичного комплексу.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 221 пацієнтку, що зазнали консервативної міомектомії гістероскопічним доступом. Гістероскопію всім пацієнткам було виконано в умовах Науково-практичного центру профілактичної та клінічної медицини виконували на апараті виробництва «Karl Storz» та відеомонітору Sony, із застосуванням резектоскопу зовнішнього діаметру 26Ш, помпи із визначеною швидкістю подачі рідини 300 мл/хв під тиском 80-100 мм рт. ст. В якості контрастного середовища було використано стерильний розчин 5% глюкози середнім об'ємом від 3,0 до 6,5 л на одну маніпуляцію. Пацієнток було розподілено на 2 групи. 121 пацієнтка основної групи після виконаної міомектомії отримували лікувальний комплекс такого складу: препараті антипроліферативної дії на основі індинол-3-карбінолу по 100 мг на добу двічі на добу з 4-го дня після оперативного втручання, прийом призначали протягом 3 місяців; препарат протизапальної та імуномодельючої дії на основі глутоксиму внутрішньом'язово по 3 мл щоденно, протягом 10 днів від 1-го дня після оперативного втручання; та препарат NO – донаторної дії, на основі L- аргініну, перорально по 3 г в саше двічі на добу, розпочинаючи через 14 днів після втручання протягом 1 місяця, потім по 1 саше 1 рази на добу ще протягом 2-х місяців. 100 пацієнток групи порівняння

не отримували додаткового лікування, крім гістероскопічної міомектомії. Групу контролю утворили 60 здорових жінок репродуктивного віку, що звернулись до Центру для проходження профілактичного огляду.

У пацієнток основної групи та групи порівняння на 3-5 день менструального циклу, першого після втручання, у пацієнтку групи контролю – на 3-5-ий день менструального циклу найближчого до візиту було визначено концентрацію репродуктивних гормонів – пролактину, естрадіолу, прогестерону, фолікулстимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Повторне визначення всіх перелічених гормонів у пацієнток основної групи та групи порівняння було виконано через 3 місяці після оперативного втручання. Гормональне дослідження проводили методом електрохемилюмінісцентного аналізу Eclia на оснащенні клінічної лабораторії Центру виробництва Cobas (Швейцарія), для виконання використано набір реагентів Roche Diagnostics.

Для статистичної обробки отриманих результатів застосовано критерій Ст'юдента, різницю вважали вірогідною за значення коефіцієнта менше 0,05, за допомогою пакету програм Statistica версії 12.6 (2015).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

За середнім віком, кількістю вагітностей та пологів в анамнезі, тривалістю періоду неплідності, пацієнтки основної групи та групи порівняння не відрізнялись між собою.

Одним з перших гормонів, активність якого в сироватці було вивчено у жінок після гістероскопічної міомектомії був естрадіол (таблиця 1). Відповідно до поширеної думки про одну з провідних ролей естрогенів в патогенезі міоми матки [11], в даному дослідженні групи жінок після гістероскопічного видалення міоми мали знижений середній вміст естрадіолу на початку менструального циклу при порівнянні зі здоровими жінками. Естрадіолу є властивою здатність індукувати продукцію фактору росту пухлини, через різні молекулярні механізми провокуючи клітинну проліферацію [14]. Дані цього етапу дослідження показують, що попри усунення міоматозного вузла, гормональний баланс пацієнток залишається порушеним.

Таблиця 1

Вміст основних статевих гормонів у жінок після гістероскопічної міомектомії

Гормон	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)	Група контролю (n=80)
Естрадіол, пг\мл	62,5±4,1*	60,3±3,9	40,7±5,8
Прогестерон, нмоль/мл	10,3±6,7*	13,5±4,9*	23,9±7,8
Пролактин, нг\мл	45,7±10,1*	39,9±8,7*	23,8±5,6
ФСГ, Од/л	2,9±0,4*	3,1±0,7*	8,9±3,7
ЛГ, Од/л	8,0±3,5	9,0±1,9	9,2±3,4

Примітка; *p <0,05 при порівнянні в з групою контролю

В патогенезі лейоміоми матки важливу роль відводять саме гіперпродукції прогестерону. Висока концентрація прогестерону пригнічує чутливість рецепторів естрогенів, дисбаланс між. Однією з істотних характеристик тканини лейоміоми є надмірний синтез позаклітинного матриксу. Саме прогестерон стимулює синтез елементів позаклітинного матриксу. Незважаючи на доброякісну природу, лейоміоми матки властивою є аномальна судинна система, ангиогенез в таких обставинах також є пов'язаними з прогестероном шляхом регуляції фактора росту ендотелію судин [12]. Прогестерон чинить на клітину міометрію стимулюючий вплив щонайменше 2 шляхами – блокуючи рецептори естрогенів та безпосередньо впливаючи на кількість мітозів та мутацій в клітинах пухлини. Відтак пацієнтки нашого дослідження мали знижений сироватковий вміст прогестерону. Це протиріччя можна пояснити дією прогестерону на рецептори, вміст яких є значно більшим в клітинах міоми, ніж в незміненому міометрії. концентрацією гормонів та активністю рецепторів може поглиблювати гормональний розлад. Tanioka, S et al (2022) досліджували експресію рецепторів прогестерону в тканині лейоміоми, що є значно підвищеною для обох субтипів рецептора в пухлинах матки жінок в менопаузі при порівнянні з міометрієм здорової матки [13]. Іншими словами, нормальний або знижений вміст прогестерону у пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію не виключає патогенетичного його впливу на рецидив пухлини. Крім того, з точки зору настання вагітності, недостатня концентрація прогестерону знижує рецепторні властивості ендометрію.

Рівень пролактину в сироватці було підвищено вірогідно у пацієнток з лейоміомою матки. з одного боку, це може мати пояснення в стресовому впливі самого опе-

ративного втручання. Серед 121 пацієнтки І групи 70 (57,6%) мали значення пролактину вище референтного значення, в ІІ групі 60 із 100 (60%). В групі контролю лише 2 пацієнтки мали сироватковий вміст пролактину вищий референтного значення. ElSokary H et al.(2020) вивчали, чи пов'язаний підвищений вміст пролактину, виявлений ними у жінок з лейоміомою матки, з мутацією гену, що кодує структуру гормону. Вони показали, що у 90% жінок з доброякісною пухлиною матки, мають підвищений вміст пролактину, але лише 10% мали мутації генів rs6239 (G570GA), rs16885980 (T312C), rs1205955 (T102TA) та rs151282935 (C269T) [3].

Описано поодинокі випадки ектопічної секреції пролактину самою тканиною міоми [9]. В цих випадках високий вміст пролактину протягом кількох місяців не вдавалось скорегувати прийомом каберголіну, а видалення міоматозного вузла призводило до нормалізації показника.

Середні концентрації ЛГ не відрізнялись між групами, перебуваючи в межах референтних значень, а в вимірюваннях ФСГ було виявлено зміни – у жінок з лейоміомою концентрація цього гонадотропного гормону була статистично меншою, ніж у здорових жінок. У поєднанні із гіперпролактинемією, гіперестрогенемією та зниженим вмістом прогестерону це свідчить про глибокі розлади гормональної регуляції, які попри видалення субмукозного вузла можуть стати на заваді реалізації репродуктивної функції.

Саме з огляду на отримані дані, пацієнткам основної групи було запропоновано комплекс лікувальних заходів, що включав:

- препарат на основі індол-3-карбінолу з метою реалізації антипроліферативної дії;
- препарат на основі глутоксиму, що чинить протизапальну та імуномодельючу дію

- препарат на основі L- аргінін, що має ефект донатора NO та ангіопротекторну дію.

Через 3 місяці було проведено повтор-

не гормональне обстеження пацієнток основної групи та групи порівняння, результати якого наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Гормональний статус пацієнток з лейоміомою матки через 3 місяці після оперативного втручання

Гормон	Основна група (n=121)	Група порівняння (n=100)
Естрадіол, пг\мл	39,5±1,2 [#]	67,3±6,8
Прогестерон, нмоль/мл	20,8±8,7 [#]	14,6±3,4
Пролактин, нг\мл	25,7±7,2 [*]	42,8±9,5
ФСГ, Од/л	8,9±3,2 [*]	2,1±0,5
ЛГ, Од/л	7,0±1,5	8,0±1,9

Примітка: # різниця з групою порівняння достовірна (p < 0,05)

За 3 місяці прийому запропонованого комплексу зареєстровано покращення гормонального фону, в першу чергу це стосується концентрації пролактину - середнє значення цього показника в основній групі (25,7 нг/мл) зменшилось до значення контрольної групи (23,8 нг/мл). У пацієнток, що зазнали лише оперативного лікування лейоміоми матки, концентрація пролактину зберіглась на первинному рівні (42,8 нг/мл), 72 з 100 пацієнток (72%) цієї групи мали значення пролактину вище референтних нормальних. Утримання таких високих рівнів пролактину у пацієнток групи порівняння не можна вже пояснити стресовою дією оперативного втручання. Під впливом запропонованого комплексу значення пролактину вище референтної норми у пацієнток основної групи було виявлено лише у 11 (9%) пацієнток, що свідчить про ефективність лікування.

На тлі запропонованого лікування зафіксовано також вагоме зниження середньої концентрації естрадіолу – до 39,5 пг/мл від післяопераційного 62,5 пг\мл, в групі порівняння цей показник зберігається на стійкому рівні 67,6 пг/мл.

Серед позитивних результатів запропонованого лікування – нормалізація концентрації ФСГ та його співвідношення з ЛГ, що є умовою нормальної овуляції.

ВИСНОВКИ

Гормональний статус пацієнток, що перенесли гістероскопічну міомектомію, характеризується підвищеним вмістом пролактину та естрадіолу, зниженою концентрацією прогестерону та порушеним співвідношенням гонадотропних гормонів.

На тлі запропонованого лікувального комплексу, який застосовують в післяопераційному періоді, спостерігають вірогідну нормалізацію концентрації пролактину, естрадіолу та прогестерону, а також – співвідношення ФСГ/ЛГ.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Dolmans MM, Cacciottola L, Donnez J. Conservative Management of Uterine Fibroid-Related Heavy Menstrual Bleeding and Infertility: Time for a Deeper Mechanistic Understanding and an Individualized Approach. *J Clin Med.* 2021.Vol.10(19):4389.
2. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES et al. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2001. Vol 76 I.2. P.350-357.
3. ElSokary H A, Abdullah L S, Ujaimi A, et al. Assessing the role of serum prolactin levels and coding region somatic mutations of the prolactin gene in Saudi uterine leiomyoma patients. *Archives of Medical Science.* 2020. doi:10.5114/aoms.2020.98658.
4. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2021. Vol.116. I.6. P.1436-1448.
5. Giuliani, E., As-Sanie, S. and Marsh, E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2020. Vol.149. p.3-9
6. Loddo A, Djokovic D, Drizi A. et al. Hysteroscopic myomectomy: The guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022. Vol. 268. P.121-128.
7. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023.

Vol.13. P1061766.

9. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009. Vol.91. I4. P.1215-23.
10. Sachdev S, Reyes MC, Snyder PJ. Ectopic Prolactin Secretion From a Uterine Leiomyoma. *J Endocr Soc*. 2020. Vol.4. I4. P:bvaa035.
11. Soliman A., Yang H., Du E. et al. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. Vol.213 I 2. P.141-160.
12. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol.23. I.10. P 23-35.
13. Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D. et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. *Adv Med Sci*. 2022. Vol.69. II. P21-28.
14. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R et al. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health*. 2022. Vol. 22. I.1. p.346.
15. Zhou W, Wang G, Li B et al. LncRNA APTR Promotes Uterine Leiomyoma Cell Proliferation by Targeting ER α to Activate the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Front Oncol*. 2021. Vol.11. P.536346.

SUMMARY

HORMONAL STATUS OF PATIENTS AFTER HYSTEROSCOPIC MYOMECTOMY

V.KLADIEV

Leiomyoma of the uterus is the most common tumor of women of reproductive age. Submucosal localization of myoma causes abnormal uterine bleeding, and also prevents the implementation of reproductive function. Hysteroscopic myomectomy is an option for organ-preserving surgical treatment of submucosal uterine myoma, but pregnancy after it remains a problem. The purpose of the study is to study the content of sex hormones in women after hysteroscopic treatment of

*submucous uterine myoma and the effect of the proposed preventive complex on it. **Research material and methods** – the concentration of reproductive hormones (prolactin, estradiol, progesterone, FSH, LH) was determined in the serum of 221 patients who underwent hysteroscopic myomectomy immediately after surgery and 3 months later. 121 women of the main group received within 3 months after the intervention a therapeutic complex of antiproliferative, anti-inflammatory and angioprotective action, 100 patients of the comparison group underwent only surgical intervention. The control group consisted of 100 healthy women of reproductive age. **Results.** In all patients who underwent hysteroscopic myomectomy, the main group and the comparison group, an increase in the level of estradiol (62.5 pg/ml and 60.3 pg/ml against 40.7 pg/ml in the control group) and a decrease in progesterone (10, 3 nmol/l, 13.5 nmol/l and 23.9 nmol/l, respectively), most of the patients in the main group and the comparison group had hyperprolactinemia, as well as an increased ratio of LH/FSH. After 3 months of treatment in the main group, the normalization of all the indicated indicators was registered, in the comparison group the hormonal balance remained at the postoperative level. **Conclusions:** The hormonal status of patients who underwent hysteroscopic myomectomy is characterized by an increased content of prolactin and estradiol, a reduced concentration of progesterone and a disturbed ratio of gonadotropic hormones. Against the background of the proposed treatment complex, which is used in the postoperative period, a probable normalization of the concentration of prolactin, estradiol and progesterone, as well as the FSH/LH ratio, is observed.*

Key words: hysteroscopic myomectomy, submucosal leiomyoma of the uterus, FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone.