

На правах рукописи

Бадмаева Саяна Жаргаловна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ
МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Баринов Сергей Владимирович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2)

доктор медицинских наук, профессор

Пекарев Олег Григорьевич

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт акушерства, заместитель директора по развитию, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 г. в « _____ » часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/526>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Миома матки (ММ) – одна из самых распространённых нозологий среди заболеваний женской репродуктивной системы. По данным экспертов Министерства здравоохранения РФ, это заболевание выявляют примерно у 77 % женщин в популяции (Тихомиров А. Л., 2017), а в последние годы чаще диагностируется у более молодых пациенток – средний возраст женщин при впервые выявленной ММ составляет около 32,8 года (Радзинский В. Е. и др., 2017). Такие изменения связаны со значительными социально-экономическими переменами в обществе, когда увеличивается средний возраст женщин, родивших первого ребенка, и в целом снижается паритет родов. В настоящее время основным методом лечения ММ, к сожалению, остается хирургическое вмешательство – миомэктомия, а любое оперативное вмешательство подразумевает риск возникновения спаечного процесса, который помимо абдоминального и тазового болевого синдрома может стать причиной трубно-перитонеальной формы бесплодия. К тому же одним из распространенных осложнений, возникающих в позднем послеоперационном периоде, является возникновение рецидива ММ (De La Cruz M. S., Buchanan E. M., 2017). Частота рецидива ММ после оперативного лечения в течение пяти последующих лет, по данным различных авторов, составляет 25–55 % и до сих пор остается актуальной и нерешенной проблемой (Воронин Д. Н., 2016; Адамян Л. В. и др., 2014). В настоящее время проводятся различные исследования образцов тканей миоматозных узлов с применением различных молекулярно-биологических методов по выявлению маркеров заболевания, играющих важную роль в возникновении, развитии и рецидивировании ММ. Единых рекомендаций для применения определенного метода прогнозирования и профилактики рецидива ММ пока еще не разработано, поэтому данная проблема остается до сих пор нерешенной.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время частота возникновения случаев рецидива ММ после миомэктомии остается высокой, а единых рекомендаций для предупреждения и прогнозирования рецидива заболевания пока еще не разработано. Несмотря на наличие препаратов, используемых в послеоперационном периоде (АГнРГ, КОК, антигестагены), отсутствует утвержденная схема противорецидивного лечения.

Изучение различных источников литературы показало, что на данный момент проводятся различные исследования с применением современных

методов патоморфологического исследования, направленные на определение молекулярно-биологических факторов, являющихся вероятными предикторами повторного роста миоматозных узлов (Радзинский В. Е., Тотчиев Г. Ф., 2014; Радзинский В. Е., Архипова М. П., 2014). Перспективным направлением является применение иммуногистохимического (ИГХ) исследования с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, рецепторов эстрогена, прогестерона в образцах миоматозных узлов как возможных предикторов рецидива миомы матки. Предполагается, что определение маркеров заболевания, а также дополнительных факторов риска (клинико-anamnestические данные) позволит осуществить персонализированный подход к выбору терапии и дальнейшему алгоритму ведения пациенток. Таким образом, вышеперечисленные аспекты определили цель данного исследования.

Цель исследования. Определить вероятность развития рецидива заболевания после проведенной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста на основании клинико-anamnestических данных и результатов иммуногистохимического исследования с целью оптимизации тактики противорецидивной терапии в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические данные женщин репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию.

2. Определить на основании данных иммуногистохимического исследования взаимосвязь между возникновением рецидива миомы матки и уровнем экспрессии различных маркеров.

3. Разработать прогностическую модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после проведенной миомэктомии.

4. Провести сравнительную оценку влияния селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР), аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ), комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на частоту возникновения рецидива заболевания после проведенной миомэктомии.

Научная новизна. Разработаны собственные прогностические модели, которые позволят на основанииanamnestических параметров и показателей уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза прогнозировать вероятность развития рецидива миомы матки после проведенной миомэктомии.

Выявлена взаимосвязь между уровнем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и вероятностью возникновения рецидива заболевания. Установлена диагностическая ценность ИГХ исследования с определением количественных показателей маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза для определения пролиферативной активности опухоли и прогнозирования вероятности рецидива заболевания.

Установлено, что применение препаратов группы СМПР в послеоперационном периоде достоверно снижает частоту возникновения рецидива заболевания по сравнению с пациентками, получавшими препараты из группы АГнРГ и КОК.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено, что применение ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза и ангиогенеза (BCL-2, VEGF) необходимо для дальнейшего прогнозирования вероятности возникновения рецидива миомы матки.

Показано, что для прогнозирования вероятности возникновения рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста после миомэктомии возможно применение прогностической модели с применением результатов ИГХ исследования и анамнестических параметров.

Установлено, что применение препаратов группы СМПР после миомэктомии достоверно снижает частоту рецидива миомы матки, а также обладает минимальным количеством побочных явлений в сравнении с группами АГнРГ и КОК.

Установлено, что проведение динамического ультразвукового исследования органов малого таза через 3, 6, 12 месяцев после операции необходимо для своевременного выявления рецидива ММ и принятия соответствующего решения.

Доказано, что противорецидивная терапия в послеоперационном периоде является необходимым компонентом комплексного лечения ММ с целью предупреждения рецидива ММ.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленных задач было выполнено проспективное исследование, где были определены клиничко-анамнестические особенности женщин с перенесенной в анамнезе миомэктомией, проведена сравнительная оценка влияния различных вариантов

противорецидивного лечения на вероятность возникновения рецидива заболевания.

С помощью метода логистической регрессии и дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics были разработаны прогностические модели для прогнозирования вероятности рецидива ММ на основании различных анамнестических параметров и результатов ИГХ исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Существует взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и вероятностью возникновения рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

2. Разработанные нами прогностические модели позволяют на основании результатов иммуногистохимического исследования и клинико-анамнестических параметров с высокой степенью достоверности прогнозировать вероятность возникновения рецидива миомы матки после миомэктомии.

3. Применение препаратов группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов у женщин репродуктивного возраста достоверно снижает частоту рецидива миомы матки по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона и комбинированными оральными контрацептивами.

Степень достоверности и обоснованности результатов. Достоверность результатов обусловлена соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи статистической программы «Statistica for Windows 6.0» и Microsoft Excel 2013. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p < 0,05$). В случаях анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному применялся t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для несвязанных выборок. Также применены непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса.

Результаты диссертационной работы, основные положения, выводы, практические рекомендации проанализированы лично автором и соответствуют поставленным целям и задачам.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены на 6-й Международной Российско-Германской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов, посвященной 75-летию КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2017), на научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием (Чита, 2019), на 3-й Общероссийской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «Оттовские чтения-2021» (Санкт-Петербург, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Педиатрия, акушерство и гинекология, детская хирургия, медицинская генетика» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого «Оптимизация профилактики рецидивов миомы матки после оперативного лечения», номер государственной регистрации АААА-А19-119031990035-7.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследований используются в работе отделения гинекологии Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, отделения гинекологии Федерального Сибирского научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства, отделения гинекологии Красноярской межрайонной клинической больницы № 4, а также в учебной и научно-исследовательской работе на кафедрах: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, оперативной гинекологии ИПО, акушерства и гинекологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в

журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Указатель литературы включает 199 источников, из которых 93 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 22 таблиц и 13 рисунков.

Личный вклад автора. Автор лично проводил отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с пациентками с целью получения информированного согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись индивидуальные анкеты и карты обследования, проводилась интерпретация результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, ИГХ исследования, гормонального исследования, оценка эффективности лечения. Полученные данные, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

Автор искренне благодарен научному руководителю доктору медицинских наук, профессору В. Б. Цхай за помощь в работе, ценные советы и консультации в ходе выполнения работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнено на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (зав. кафедрой проф., д-р мед. наук В. Б. Цхай).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании. Проведено проспективное исследование с включением 197 пациенток, которым в анамнезе была проведена миомэктомия (лапароскопическим или лапаротомическим доступом). Все пациентки соответствовали критериям включения и исключения в исследование.

В зависимости от проводимой послеоперационной противорецидивной терапии пациентки были разделены на четыре группы исследования. В 1-ю группу включена 51 пациентка, которым после миомэктомии был назначен

препарат группы СМПР (улипристала ацетат) в дозе 5 мг/сут. в течение 3 месяцев в непрерывном режиме. Во 2-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии был назначен препарат группы АГнРГ (трипторелина ацетат) в дозе по 3,75 мг в виде внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. В 3-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии были назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение не менее 6 месяцев. В качестве группы контроля (4-я группа) были применены данные 48 пациенток, которые предпочли не использовать гормональное лечение и не получали противорецидивной терапии.

Инструментальные и лабораторные методы. Стандартное комплексное обследование больных проводилось за 10 дней до операции (развернутый, биохимический анализ крови, коагулограмма и т. д.); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось всем пациенткам до оперативного вмешательства, перед выпиской из стационара и через 3, 6, 12 месяцев после операции с целью оценки эффективности терапии. После проведенного курса противорецидивного лечения через 3 и 6 месяцев у пациенток проводилось определение показателей гормонов крови (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, антимюллеров гормон (АМГ) с целью оценки влияния препарата на гормональный фон, исключения состояния гипоестрогении.

Патоморфологическое исследование. В ходе работы были использованы гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования удаленных миоматозных узлов. Определялись гистологические варианты строения лейомиомы и особенности роста опухоли. При использовании ИГХ метода определялись маркеры апоптоза, пролиферации и ангиогенеза: Ki-67 (маркер пролиферации), BCL-2 (внутриклеточный белковый фактор, подавляющий апоптоз), TGF (трансформирующий фактор роста), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), ER, PR (моноклональные антитела к рецепторам прогестерона и эстрогена). В ходе ИГХ исследования определялся уровень экспрессии маркеров с целью оценки пролиферативной активности опухоли. Автор выражает свою благодарность заведующему иммуногистохимической лабораторией Красноярского краевого патолого-анатомического бюро И. В. Вершинину за проведение ИГХ исследований удаленных макропрепаратов.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи статистической программы «Statistica for Windows 6.0» и Microsoft Excel 2013. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p < 0,05$). В случаях анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному, применялся t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для несвязанных выборок. Также применены непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса.

Прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с помощью построения модели прогнозирования с применением метода логистической регрессии.

Дополнительно разработана модель прогнозирования вероятности возникновения рецидива ММ с применением многомерных статистических методов обработки данных, а в частности дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Автор выражает свою благодарность доктору медицинских наук, доценту А. Н. Наркевичу за помощь в разработке программы по прогнозированию вероятности рецидива ММ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestические данные исследованных групп пациенток. Средний возраст пациенток составил ($35,6 \pm 4,6$) года. Нами учитывалось наличие сопутствующей соматической патологии, ожирения или избыточной массы тела. Всего ожирение у пациенток было выявлено в 9,4 % случаев, процент пациенток с избыточной массой тела составил 26,8 % во всех группах исследования. Частота распространенности соматических заболеваний по группам представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение экстрагенитальных заболеваний среди исследованных групп (n = 197), абс./%

Параметр	Группы								Достоверность различий
	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 49)		3-я группа (n = 49)		4-я группа (n = 48)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Анемия	9	17,6	3	6,1	6	12,2	0	0	p < 0,05*
Ожирение	6	11,8	5	10,2	3	6,1	0	0	p < 0,05*
Заболевания ССС	3	5,9	0	0	3	6,1	0	0	p > 0,05
Заболевания ЖКТ	4	7,8	2	4,1	3	6,1	0	0	p > 0,05
Заболевания дыхательной системы	4	7,8	1	2	1	2	2	4,1	p > 0,05
Заболевания щитовидной железы	1	2	4	8,2	1	2	1	2	p > 0,05
Заболевания почек	2	3,9	3	6,1	2	4,1	0	0	p > 0,05
Примечания:									
1. * – достоверность различий в группах сравнения (p < 0,05).									
2. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и %.									

При изучении наследственности в отношении ММ у 11,4 % женщин обнаружено наличие миомы матки (ММ) у матери (родственников первой линии).

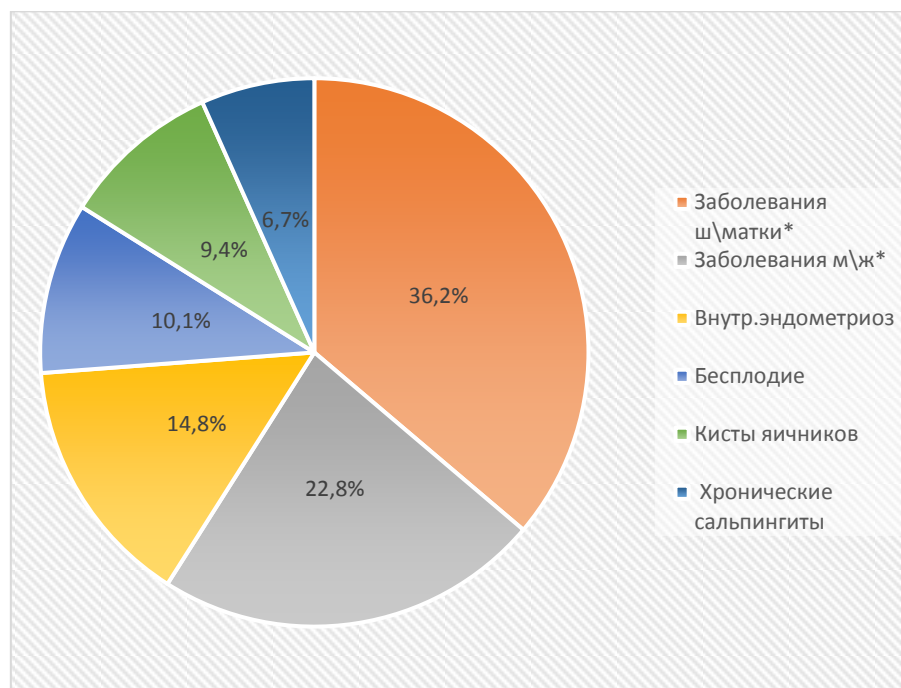
Среди опрошенных пациенток – 48,7 % женщин (n = 96) не использовали методы контрацепции. Из оставшихся пациенток комбинированные оральные контрацептивы (КОК) применялись в 23,4 % случаев (n = 46), барьерные методы контрацепции – в 27,9 % случаев (n = 55).

Основными жалобами перед оперативным лечением у пациенток с ММ являлись наличие аномальных маточных кровотечений – у 40,3 % женщин и дисменорея – у 9,4 % женщин (p < 0,05).

При анализе сопутствующих гинекологических заболеваний среди пациенток всех групп исследования самыми распространенными были заболевания шейки матки (хронический цервицит, слабовыраженная дисплазия шейки матки) и заболевания молочных желез (диффузные и узловые формы

доброкачественной дисплазии молочной железы) ($p < 0,05$). Полученные результаты представлены на рисунке 1.

При изучении перенесенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в анамнезе, были получены следующие результаты: герпес встречался в 6 % случаев, трихомониаз – в 5,4 % случаев, хламидиоз – в 4 % случаев.



Примечание. *– достоверность различий в группах сравнения ($p < 0,05$)

Рисунок 1 – Распределение гинекологических заболеваний у пациенток исследованных групп (%) ($n = 197$)

В зависимости от длительности заболевания ММ было выделено 3 показателя: менее 3 лет составило 34,2 % исследуемых, от 3 до 5 лет – 25,5 %, более 5 лет – 40,3 %. Также нами было проанализировано 3 параметра в зависимости от темпа роста узлов (показатели заимствованы из клинических российских рекомендаций по диагностике и лечению ММ от 2015 г.): быстрый рост, медленный рост, умеренный рост миоматозных узлов. В ходе исследования было выявлено, что у 71 % женщин среди всех обследуемых длительность заболевания составила от 3 до 5 лет и более 5 лет, а у 75,1 % пациенток темп роста ММ был умеренный и медленный.

При изучении анамнеза заболевания было установлено, что у 4,7 % (n = 9) женщин ранее проводилась миомэктомия, что свидетельствует о возможности возникновения рецидива заболевания.

Все пациентки с ММ, включенные в наше исследование, были прооперированы двумя доступами: лапароскопическим – 55,8 % или лапаротомическим – 44,2 %. Интраоперационная кровопотеря среди всех групп исследуемых составила в среднем (211 ± 160) мл, длительность операции в среднем составила (63 ± 25) мин.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов в исследованных группах. При проведении морфологического исследования миоматозных узлов были получены следующие результаты: простой тип ММ и ММ с дистрофическими изменениями встречались одинаково часто, без статистически значимых различий ($p > 0,05$) и были выявлены у пациенток во всех группах сравнения. Однако стоит отметить, что клеточный тип ММ встречался чаще в группах с неблагоприятным исходом (наличие рецидива заболевания): в 1-й группе – у 25 % (3) ($p < 0,05$), во 2-й группе – у 20 % (4) ($p < 0,05$), в 3-й группе – у 4,7 % (1) ($p < 0,05$), в 4-й группе – у 17,4 % (4) ($p < 0,05$). В группах с благоприятным исходом (отсутствие рецидива заболевания): в 1-й группе – у 2,8 % (1), во 2-й группе – у 3,4 % (1), в 3-й группе – 0 %, в 4-й группе – 0 %. Вероятно, это обусловлено тем, что в клеточном типе ММ процессы пролиферации преобладают над апоптозом, а также усилен процесс экспрессии факторов роста и неоангиогенеза. Данные, полученные в ходе ИГХ исследования, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты иммуногистохимического исследования уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза, ангиогенеза (%)

Уровень экспрессии (%)	Маркер				
	BCL-2	Ki-67	TGF	VEGF	ER,PR
Слабо экспрессирован	84,6	100	30,7	23,08	7,6
Умеренно экспрессирован	—	—	—	46,1	—
Интенсивно экспрессирован	15,3	—	69,2	30,7	92,3

В целом, по заключению ИГХ исследования 92,31 % удаленных узлов относились к ММ с низкой пролиферативной активностью. Остальные узлы были отнесены к эпителиоидной ММ. Достоверных различий между уровнем экспрессии маркеров и типом ММ выявлено не было. При изучении маркера VEGF нам удалось проследить взаимосвязь между высокой экспрессией маркера и вероятностью возникновения рецидива заболевания. В группе пациенток с интенсивной экспрессией VEGF рецидив ММ выявлен в 75 % случаев в независимости от выбранного препарата в послеоперационном периоде. У группы пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидива ММ обнаружено не было. Частота рецидивов ММ в группе с умеренной экспрессией составила 66,67 %.

Прогностические модели для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после миомэктомии. Прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с помощью метода логистической регрессии. В качестве параметров-предикторов были использованы следующие анамнестические характеристики: возраст, наследственная предрасположенность к возникновению миомы матки, количество родов в анамнезе, наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, быстрый рост узлов, наличие ожирения, проведенная в анамнезе миомэктомия. Для анализа использовались данные 197 пациенток. Модель обладает следующими характеристиками: точность – 70,1 %, чувствительность – 60,3 %, специфичность – 72,9 %. Это говорит о вполне удовлетворительном предикативном качестве модели.

В ходе анализа полученных результатов было выявлено, что наиболее значимыми предикторами вероятности рецидива ММ являются: возраст и наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии. Дополнительно нами создана такая же модель, но с включением дополнительных параметров: VEGF (слабая или умеренная экспрессия), VEGF (интенсивная экспрессия), BCL-2 (слабая или умеренная экспрессия), BCL-2 (интенсивная экспрессия). Для анализа использовались данные ИГХ исследования 70 пациенток. Модель обладает следующими характеристиками: точность – 91,6 %, чувствительность – 88 %, специфичность – 91,1 %. На основании полученных результатов было выявлено, что наиболее значимым предиктором вероятности рецидива ММ является параметр – VEGF (интенсивная экспрессия).

Таким образом, разработанные логистические регрессионные модели могут использоваться для определения вероятности возникновения рецидива ММ. Первый тип модели может использоваться при отсутствии ИГХ исследования, а второй тип модели может использоваться в послеоперационном периоде после проведенного ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов.

Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного лечения с применением дерева классификации. Дополнительно прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с применением дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров: наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов (Рисунок 2).

Отдельно результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде следующих параметров: маркер BCL-2 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер Ki-67 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер VEGF – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Классификация осуществлялась на два класса: 0 – отсутствие рецидива ММ, 1 – наличие рецидива ММ. Точность классификации пациентов с применением данного дерева классификации составила 79,8 % (72,5; 85,9), чувствительность – 85,2 % (80,0; 86,7), специфичность – 71,2 % (74,8; 82,1).

Дерево классификации (см. Рисунок 2) состоит из узлов принятия решений. Целевой переменной являлось наличие или отсутствие рецидива ММ (0 – отсутствие рецидива; 1 – наличие рецидива), и с помощью построения данного дерева устанавливалась зависимость целевой переменной от множества других независимых переменных (анамнестических факторов).

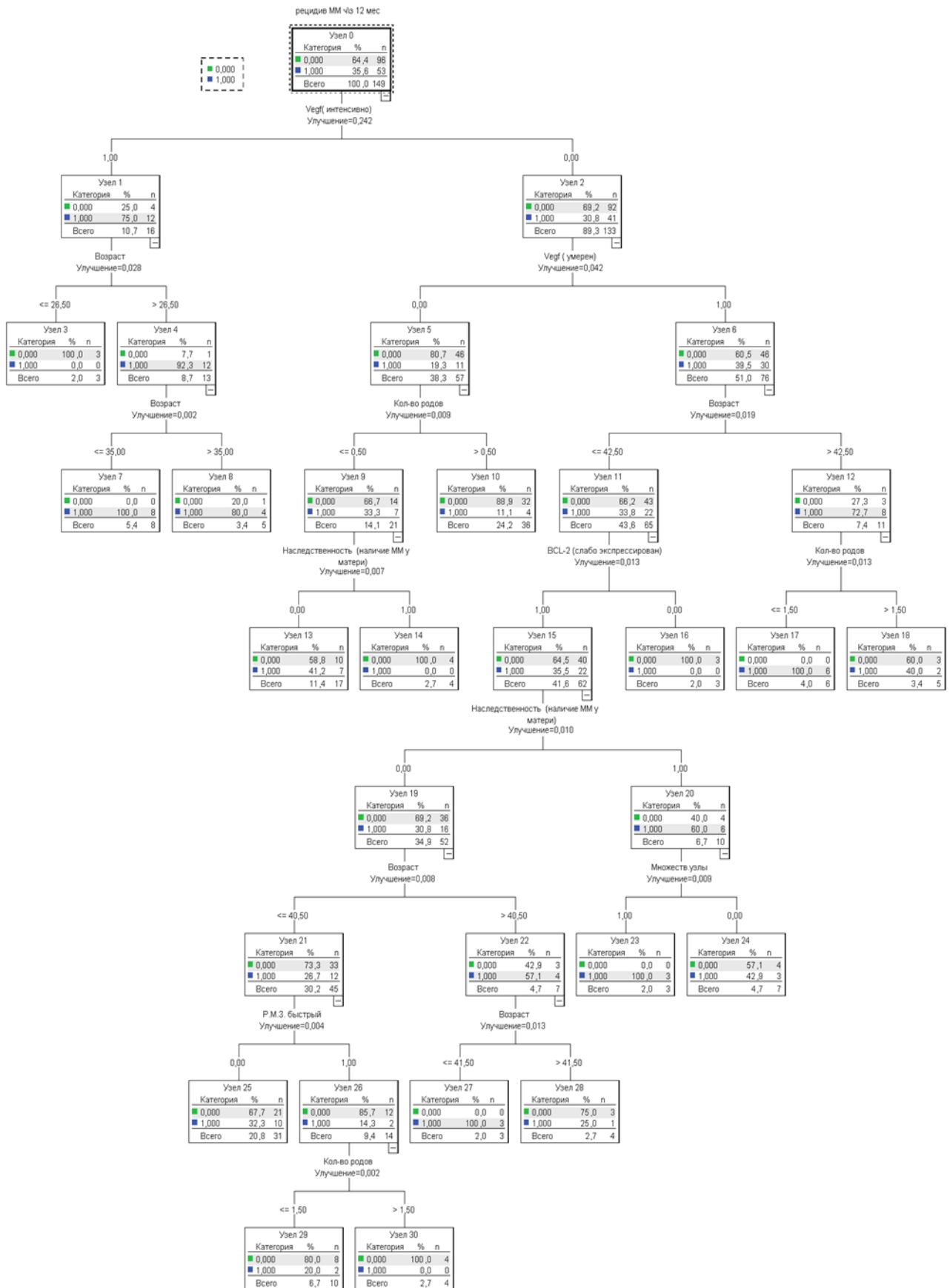


Рисунок 2 – Дерево классификации

Таким образом, при анализе полученного дерева классификации можно сделать вывод, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ, являются: паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Остальные параметры показали неустойчивые и переменные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность. В целом, применение данного метода в медицинской практике позволяет выделить наиболее значимые анамнестические факторы в прогнозировании возникновения заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием дополнительных факторов.

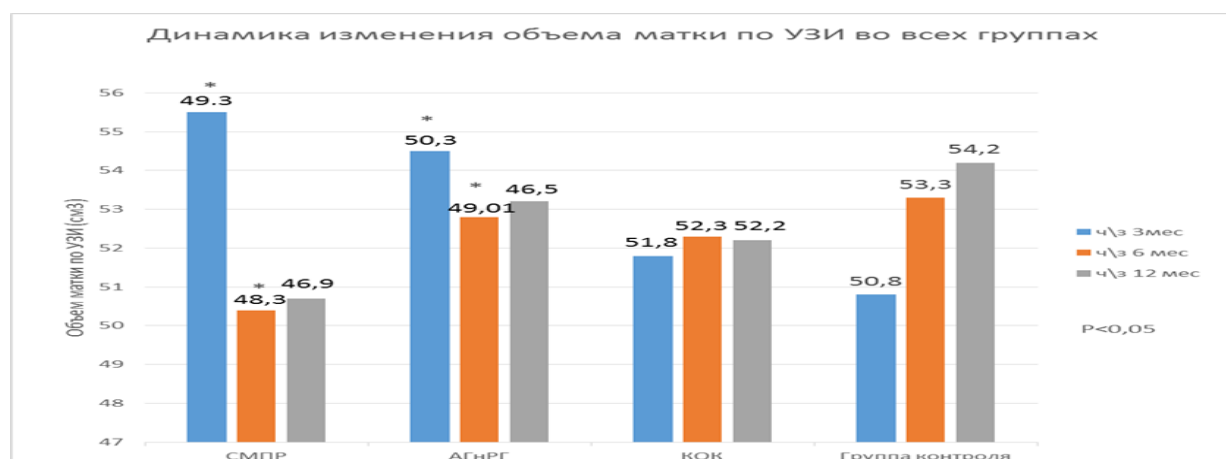
Сравнительная оценка влияния СМПР, АГнРГ и КОК на частоту возникновения рецидива заболевания после проведенной миомэктомии. В ходе динамического наблюдения (3–6–12 месяцев) наличие рецидива ММ отмечалось нами при обнаружении хотя бы одного, ранее не выявляемого, миоматозного узла по данным УЗИ. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Установлено, что минимальное число случаев рецидива ММ в послеоперационном периоде наблюдалось в 1-й группе пациенток, получавших препараты группы СМПР, второй по частоте выявления рецидива ММ была 2-я группа пациенток, получавших препарат группы АГнРГ, и наибольшее число выявленных случаев рецидива ММ обнаружено в 3-й группе пациенток, получавших КОК, и в 4 группе, не получавшей противорецидивной терапии. Достоверное значимое уменьшение объема матки по данным УЗИ на фоне проводимой терапии выявлено в 1-й и 2-й группах. В 3-й и 4-й группе достоверных различий при динамическом измерении объема матки выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

Таблица 3 – Частота случаев рецидива миомы матки в группах сравнения, абс./%

Показатель	Группа								Достоверность различий р
	1-я группа (СМПР) (n = 51)		2-я группа (АГнРГ) (n = 49)		3-я группа (КОК) (n = 49)		4-я группа (контрольная группа) (n = 48)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Через 3 месяца	10	19,6	18	36,7	21	42,9	20	41,6	p1-2> 0,05; p2-3> 0,05; p1-3 <0,05; p3-4>0,05; p4-2<0,05; p1-4<0,05
Через 6 месяцев	11	21,6	18	36,6	21	42,9	22	45,8	p1-2> 0,05; p2-3> 0,05; p1-3 >0,05 p3-4>0,05; p4-2<0,05; p1-4<0,05
Через 12 месяцев	12	23,5	20	40,8	21	42,9	23	47,9	p1-2 > 0,05; p2-3> 0,05; p1-3 >0,05 p3-4>0,05; p4-2<0,05; p1-4<0,05

Примечание. Р – достоверность различий в группах сравнения.



Примечание. * – достоверность различий в группах сравнения (p < 0,05)

Рисунок 3 – Динамика изменения объема матки по данным УЗИ органов малого таза среди исследованных групп (в см³)

Во всех 3 группах исследования с целью оценки влияния терапии на гормональный фон (СМПР, АГнРГ, КОК) проводился сравнительный анализ уровня половых гормонов (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол) в послеоперационном периоде через 3 и 6 месяцев после начала терапии и были получены достоверно значимые различия ($p < 0,05$). На фоне лечения СМПР, КОК и спустя 6 месяцев после лечения значимых различий получено не было. При применении препаратов группы АГнРГ отмечалось характерное повышение показателей ФСГ и ЛГ и достоверное снижение уровня эстрадиола до значений, соответствующих постменопаузальному периоду, однако через 6 месяцев после прекращения терапии все показатели восстанавливались и соответствовали нормальным значениям.

ВЫВОДЫ

1. Характерными особенностями клинико-anamnestических данных у пациенток, подвергшихся миомэктомии, являлись: относительно высокая доля пациенток с избыточной массой тела и ожирением – 36,2 %; высокая частота аномальных маточных кровотечений – 40,3 % и заболеваний молочных желез – 22,8 %.

2. По результатам иммуногистохимического исследования 92,31 % удаленных узлов относились к миоме матки с низкой пролиферативной активностью. Установлена взаимосвязь между высокой экспрессией маркера VEGF и вероятностью возникновения рецидива заболевания. У пациенток с интенсивной экспрессией VEGF рецидив миомы матки выявлен в 75 % случаев, в независимости от применяемого препарата в послеоперационном периоде. Частота рецидивов миомы матки у пациенток с умеренной экспрессией VEGF составила 66,67 %, а у пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидивов миомы матки обнаружено не было. Таким образом, риск возникновения миомы матки взаимосвязан с уровнем экспрессии VEGF, и чем он выше, тем больше вероятность рецидива заболевания.

3. Разработанные прогностические модели характеризовались высокими предикативными свойствами, что позволяет пациенткам после проведенной миомэктомии на основании анамнестических данных и результатов иммуногистохимического исследования прогнозировать вероятность возникновения рецидива миомы матки. Диагностическая точность модели с использованием результатов иммуногистохимического исследования составила 91,6 %, чувствительность – 88 %, специфичность – 91,1 %.

4. В послеоперационном периоде у пациенток после перенесенной миомэктомии, получавших селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, отмечено достоверное снижение частоты рецидива миомы матки по сравнению с пациентками, получавшими препараты из группы аналогов гонадотропин-рилизинг гормонов и комбинированные оральные контрацептивы. Так в группе пациенток, получавших селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, через 3 месяца частота рецидива миомы матки отмечалась в 19,6 %, в группе пациенток, получавших аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов, – в 36,7 % и в группе комбинированных оральных контрацептивов – в 42,9 % случаев; через 6 месяцев – 21,6 %, 36,7 % и 42,9 % соответственно; через 12 месяцев – 23,5 %, 40,8 % и 42,9 % соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию, рекомендовано применение иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза и ангиогенеза (BCL-2, VEGF) для дальнейшего прогнозирования вероятности возникновения рецидивов миомы матки. Высокий уровень экспрессии маркера VEGF является фактором риска возникновения рецидива миомы матки.

2. Разработанные прогностические модели рекомендовано использовать для определения вероятности возникновения рецидива миомы матки. Первый тип модели может использоваться при отсутствии иммуногистохимического исследования, а второй тип модели может использоваться после проведенного иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов. Предложенные модели целесообразно применять врачам амбулаторного звена для оценки вероятности возникновения рецидива заболевания у конкретного пациента, что позволит назначить своевременное противорецидивное лечение.

3. Противорецидивная терапия является необходимым компонентом комплексного лечения миомы матки. Рекомендовано назначение пациенткам высокой группы риска по вероятному развитию рецидива на основании анамнестических параметров и результатов иммуногистохимического исследования в послеоперационном периоде медикаментозной терапии с целью профилактики рецидивов миомы матки на основании данных прогностической модели, при этом назначение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов показало свою большую эффективность с наименьшим числом нежелательных побочных эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / **С. Ж. Бадмаева**, В. Б. Цхай, Э. С. Григорян [и др.] // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 4–9.
2. Миома матки и бесплодие: этиология, патогенез, современные принципы лечения (обзор литературы) / В. Б. Цхай, Э. С. Григорян, О. В. Костарева, **С. Ж. Бадмаева** // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2019. – № 4. – С. 25–33.
3. **Бадмаева, С. Ж.** Медикаментозное лечение пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии / **С. Ж. Бадмаева**, В. Б. Цхай, В. А. Каплунов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 16–20.
4. Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию / **С. Ж. Бадмаева**, В. Б. Цхай, В. А. Каплунов [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2020. – № 4. – С. 77–83.
5. Возможности органосохраняющего оперативного лечения пациенток с сочетанием диффузного аденомиоза и миомы матки / В. А. Каплунов, В. Б. Цхай, Г. Т. Микаиллы, **С. Ж. Бадмаева** // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2020. – № 2. – С. 92–97.
6. Нарушение трофики и некроз миоматозного узла у беременных. Проблема сложного выбора для врача / В. Б. Цхай, В. А. Каплунов, А. А. Андреева [и др., в том числе **С. Ж. Бадмаева**.] // **Сибирское медицинское обозрение**. – Красноярск. – 2021. – № 4. – С. 110–116.
7. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства / В. Б. Цхай, **С. Ж. Бадмаева**, А. Н. Наркевич [и др.] // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 64–70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ _н РГ	– аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов
АМК	– аномальные маточные кровотечения
ИГХ	– иммуногистохимическое
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ММ	– миома матки
СМРР	– селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
УЗИ	– ультразвуковое исследование
BCL-2	– маркер апоптоза (B-cell lymphoma-2)
ER	– эстрогеновые рецепторы
Ki-67	– маркер пролиферации
PR	– прогестероновые рецепторы
TGF	– трансформирующий фактор роста
VEGF	– васкулоэндотелиальный фактор роста