

Обоснование выбора метода адъювантной терапии сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия на основании результатов изучения гормонального рецепторного аппарата матки и уровня сывороточных половых гормонов

Н. М. Пасман, А. В. Ершова, В. А. Жукова

Новосибирская государственная медицинская академия;
Новосибирский государственный университет

Изучены особенности гиперпластической патологии эндо- и миометрия, дано обоснование новых методов лечения. Доказано, что определение уровня половых гормонов сыворотки крови и содержания гормональных рецепторов в матке больных сочетанной гиперпластической патологией эндо- и миометрия имеет большое значение в обосновании метода адъювантной терапии и прогнозировании исхода заболевания.

Сочетанная гиперпластическая патология эндо- и миометрия остаётся одной из наиболее значимых проблем в гинекологической практике. Частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия достигает по данным некоторых авторов 30—76 %, что свидетельствует о системном характере поражения матки при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия [1, 2, 4, 5, 13, 14]. Возраст возникновения заболевания имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30—35 лет и даже ранее, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств, увеличению степени риска рака эндометрия у молодых женщин [13].

Наряду с традиционными представлениями о ведущей роли эстрогенов в патогенезе гормонозависимых заболеваний, в последние годы пересматривается отношение к прогестерону, как стимулятору опухолевого роста. Оба этих гормона принимают участие в патогенезе гиперпластической патологии матки, используя противоположные пути. Эстрогены стимулируют гиперплазию гладкомышечных клеток, прогестерон по-

© Пасман Н. М., Ершова А. В., Жукова В. А., 2005
митотическую активность клеток, инициирует продукцию факторов роста и их рецепторов, участвует в процессе дифференцировки гладкомышечных клеток. Прогестероновым влиянием объясняется быстрый рост миом во время беременности.

В литературе последних лет большое значение в развитии гормонозависимых гиперпластических заболеваний матки отводится роли тканевых рецепторов стероидных гормонов. Синтез рецепторов в матке также имеет гормонозависимый характер и происходит под влиянием многих факторов: количества и соотношения половых гормонов и факторов роста, фазы менструального цикла, степени поражения патологическим процессом органа-мишени, нарушения обмена веществ и дисбаланса других гормонов [6—10].

Применяемая в настоящее время гормональная терапия имеет различную эффективность, вплоть до полной нечувствительности к лечению гормонами (это подтверждается и собственными наблюдениями), что объясняется, по мнению учёных, не только различным содержанием сывороточных половых гормонов,

но и состоянием рецепторного аппарата матки.

Цель исследования: изучение уровня яичниковых, гипофизарных и надпочечниковых гормонов, содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и фиброматозных узлах для выяснения причин различия в чувствительности к гормонотерапии у пациенток с сочетанной гиперпластической патологией эндо- и миометрия.

Материал и методы

Обследовано 20 больных репродуктивного возраста с сочетанными гиперпластическими процессами в эндо- и миометрии, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении. Всем больным проведено иммуногистохимическое исследование гормональных рецепторов эндо- и миометрия и определение уровня яичниковых, гипофизарных и надпочечниковых гормонов в сыворотке крови. Возраст пациенток составил от 26 до 45 лет (в среднем $39,5 \pm 1,2$ лет).

Жалобы носили весьма типичный для сочетанной патологии характер: гиперменструальный синдром, рецидивирующие метроррагии, болевой синдром. В анамнезе больных было от 1 до 22 беременностей; родов от 0 до 3; большая часть беременностей закончилась искусственным и самопроизвольным прерыванием. Среди сопутствующей генитальной патологии на первом месте были острые и хронические воспалительные заболевания половых органов (65 %) и патология шейки матки (40 %). При оценке соматического статуса выявлены заболевания печени (жёлчнокаменная болезнь, холецистит, хронический вирусный гепатит), щитовидной железы (гипотиреоз), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и обмена веществ (ожирение, сахарный диабет).

Размеры миоматозной матки соответствовали 7—24-х недельному сроку бе-

ременности. У 12 больных (60 %) имели место небольшие интрамуральные и интерстицио-субсерозные узлы диаметром 1,5—5 см. Множественные опухоли больших размеров (12—24 недель) имели 8 больных (40 %).

В структуре гиперпластических процессов в эндометрии преобладала железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (50 %). Полипы эндометрия выявлены у 25 % (5 человек). У 35 % больных (7 человек) гиперпластические процессы имели характер рецидивирующих. У 25 % наблюдалась атипичная гиперплазия эндометрия.

Исследовался материал, полученный во время оперативных вмешательств, а также соскобы эндометрия и эндоцервикса, полученные в результате диагностического выскабливания, произведённого на 24—26-й день менструального цикла, либо при поступлении в стационар по поводу маточного кровотечения. У всех пациенток в ткани эндометрия и миометрия (у 10 человек) определяли содержание рецепторов половых гормонов иммуногистохимическим методом. Исследование проводилось в патологоанатомическом отделении 1-й городской больницы г. Новосибирска.

Всем пациенткам проводилось определение содержания гипофизарных, яичниковых и надпочечниковых гормонов в сыворотке крови в I фазу менструального цикла радиоиммунологическим методом в лаборатории «ИмДи» (Кольцово, Новосибирская область).

По характеру гиперпластического процесса в эндометрии выделено три группы больных. В 1-ю группу вошли больные с миомами матки, сочетающимися с полипозом эндометрия (5 человек). Вторую группу составили 10 пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, впервые выявленной на фоне миомы матки. В 3-ю группу были включены 5 больных с рецидивирующей и атипиче-

ской гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки. Группу сравнения составили 5 женщин репродуктивного возраста, скончавшихся от причин, не связанных с генитальной патологией.

Средний возраст больных 1-й и 2-й группы составил $37,6 \pm 5,3$ лет; больные 3-й группы находились в возрасте $41,5 \pm 4,6$ лет. Длительность заболевания миомой матки у больных 1-й группы составила в среднем $1,8 \pm 2$ года; 2-й группы — $2 \pm 1,2$ года, в то время как представительницы 3-й группы болели в среднем в течение $3,5 \pm 3,6$ лет.

Больные 1-й и 2-й группы не получали лечения гомонами. В анамнезе у больных 3-й группы было от 1 до 3 курсов гормонотерапии. На фоне лечения у данного контингента больных отмечалось прогрессирование заболевания.

В клинической картине заболевания у пациенток 1-й и 2-й группы преобладали симптомы, связанные с быстрым ростом и нарушением питания узлов миомы, в то время как у больных 2-й группы ведущими были нарушения менструальной функции: хронические метроррагии и анемизация.

Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов в эндометрии и фиброматозных узлах проведено на гистологических срезах с парафиновых блоков с полуколичественной оценкой окраски рецепторов пероксидазой следующим образом: учитывалась пропорция позитивных клеток (гетерогенность экспрессии рецепторов) и интенсивность реакции (от 0 до ++++) и далее по формуле:

$$H = 3x \pm H = 2x + H = 1x,$$

где H — число баллов, цифры 3, 2, 1 — интенсивность окрашивания ядер, x — процент окрашенных ядер. В случае неравномерного окрашивания ядер оценка носила суммарный характер.

Для визуализации использовался микроскоп AXIOSKOP 2 PLUS фирмы ZEISS (Германия), оборудованный CCD-

камерой AxioCam HRC. Компьютерная обработка проводилась с использованием программы Axiovision 3.1.

Результаты исследования и обсуждение

Наибольшие изменения выявлены в содержании гипофизарных гормонов и эстрадиола. Концентрация эстрадиола соответствовала норме лишь у больных 1-й группы ($30—120$ пг/мл в фолликулиновую фазу). У пациентов 2-й и, особенно, 3-й группы уровень эстрадиола существенно превышал норму. Концентрация ФСГ была повышена в крови больных 1-й и 2-й группы, особенно у больных позднего репродуктивного возраста; нормативные показатели в фолликулиновую фазу составляют для ФСГ $3—12$ МЕ/л в и ЛГ $1,6—10,2$ МЕ/л). У пациенток 3-й группы уровень ФСГ также несколько превышал норму. Содержание прогестерона в целом соответствовало норме, наименьшие значения отмечены у пациенток 3-й группы ($0,1—6,0$ нМоль/л в фолликулиновую фазу). Концентрации пролактина, кортизола и тестостерона не отличались от нормы (пролактин $60—640$ мМЕ/л, тестостерон $0,5—4,1$ нМоль/л, кортизол $150—660$ нМоль/л) (табл. 1).

Проведённые нами исследования тканевых рецепторов половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами в эндометрии и миометрии показали прямую зависимость между видом патологии и содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона.

При сопоставлении полученных результатов обследованных групп больных и контрольной группы отмечено следующее: уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани миометрия женщин контрольной группы был значительно ниже количества рецепторов у больных в 1-й и 2-й группах. У боль-

ных 3-й группы количество прогестероновых рецепторов также превышало норму при полном отсутствии эстрогеновых рецепторов.

Таблица 1. Содержание гормонов в плазме крови больных с гиперпластической патологией эндометрия в сочетании с миомой, М±m

Группы обследованных	Содержание гормонов						
	Эстр-радиол, пг/мл	Прогестерон, нМоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Пролактин, мМЕ/л	Тестостерон, нМоль/л	Кортизол, нМоль/л
1-я группа	118±97	1,2±1,0	26,1±17,7	21,7±6,3	283±215	2,5±1,4	344±98
2-я группа	207±141	2,7±2,0	31,5±11,2	13±10,7	300±237	3,1±1,2	309±123
3-я группа	608±120	0,88±0,1	13,1±8,8	8,48±1,9	272±248	3,3±1,6	269±110

Таблица 2. Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндо- и миометрии больных с сочетанной гиперпластической патологией матки

Группы обследованных	Миоматозные узлы		Эндометрий			
	ER	PR	Строма		Эпителий	
			ER	PR	ER	PR
1-я группа	28 % 69 балл	32,5 % 57,55 балл	18 % 39,3 балл	49 % 126 балл	12,8 % 27,6 балл	58 % 140 балл
2-я группа	7,5 % 13,5 балл	27,5 % 45 балл	2,8 % 3,7 балл	34,1 % 61,7 балл	5 % 12,3 балл	64,1 % 134 балл
3-я группа	–	18,5 % 32 балл	–	35 % 65 балл	–	58,6 % 127 балл
Контрольная группа	Миометрий		10 %	60 %	20 %	40 %
	3,7 %	6,3 %				

Наибольшее количество гормональных рецепторов выявлено в миометрии и миоматозных узлах больных 1-й группы, у больных 2-й группы отмечено увеличение количества рецепторов выражено в меньшей степени. У пациенток 3-й группы на фоне полного отсутствия эстрогеновых рецепторов, как в эндометрии, так и в ткани миоматозных узлов определялся высокий уровень прогестероновых рецепторов в эпителии желез и узлах миомы. Уровень гормональных рецепторов в эндометрии всех больных был в целом ниже, чем в контрольной группе. Наименьшее количество эндометриальных рецепторов эстрогенов и прогестерона отмечено у больных 3-й группы (табл. 2). У всех трёх групп пациенток выявлен довольно высокий уровень прогестероновых рецепторов, особенно в эпителии желез. Отсутствие прогестероновых рецепторов обнаружено у больных рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне лечения гестагенами. Наибольший уровень эстрогеновых рецепторов выявлен в эн-

дометрии и миоматозных узлах больных с железистыми полипами, сочетающимися с миомой (1-я группа). Самый высокий уровень прогестероновых рецепторов обнаружен у молодых пациенток с впервые возникшей гиперплазией эндометрия (2-я группа). Наименьшие и отрицательные значения были получены при определении содержания гормональных рецепторов в матке больных с сопутствующим хроническим эндометритом.

Таким образом, результаты наших исследований доказали, что дисбаланс половых гормонов имеет решающее значение в развитии сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия и отражает системное поражение репродуктивной системы, проявляющееся гиперпластическими изменениями гормонозависимых органов. Наряду с эстрогенами прогестерон имеет значение в развитии и прогрессировании сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия. Большое количество рецепторов прогестерона в миоматозных

узлах и гиперплазированном эндометрии больных всех групп подтверждает значение этого гормона в патогенезе заболевания. Длительное течение хронического воспалительного процесса также приводит к угнетению синтеза гормональных рецепторов в эндометрии больных миомой матки. Лечение этой категории больных необходимо начинать с противовоспалительной терапии, что повысит эффективность гормонального лечения в дальнейшем.

Наличие миоматозных узлов усугубляет течение гиперпластических процессов в эндометрии. Длительное воздействие гиперэстрогении на фоне миомы приводит к ингибированию синтеза тканевых гормональных рецепторов, снижая эффективность гормонотерапии, и увеличивает риск рака эндометрия.

Выводы

1. Целесообразно раннее начало лечения сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия. Необходимо отказаться от пассивного наблюдения за больными при выявлении миомы матки (даже небольших размеров), так как длительное существование локальной гиперэстрогении на фоне миомы приводит к развитию гиперпластической трансформации эндометрия.

2. Высокий уровень тканевых рецепторов у больных с небольшой длительностью заболевания свидетельствует об эффективности гормонотерапии. При выявлении данной патологии необходимо решить вопрос об удалении фиброматозных узлов и назначении гормональной терапии гиперпластических процессов в эндометрии

3. Отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных рецидивирующими гиперпластическими процессами в эндометрии на фоне миомы ставит под сомнение возможность гормонального лечения данной категории больных и является следствием хронической локальной гиперэстрогении, а также, возможно,

гиперпрогестеронемии с формированием порочного круга по типу «стимуляции потребления». Рекомендации по лечению у данной группы больных должны включать аблацию эндометрия, а также радикальное оперативное лечение.

4. Определение уровня половых гормонов сыворотки крови и содержания гормональных рецепторов в матке больных сочетанной гиперпластической патологией эндо- и миометрия имеет большое значение в обосновании метода адъювантной терапии и прогнозирования исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Н. А., Савченко О. Н. и др. Особенности рецепции эстрадиола в узлах миомы различной морфологической структуры // Акуш. и гинекол. 1986. № 2. С. 17—19.
2. Бергман А. С., Озолина А. Ж. Биохимическая характеристика компонентов соединительной ткани при миоме матки // Пути развития современной гинекологии: Мат. пленума. М., 1990. С. 122.
3. Вихляева Е. М. Адъювантная терапия при генитальном эндометриозе и миоме матки // Пути развития современной гинекологии: Мат. пленума. М., 1995. С. 123.
4. Вихляева Е. М. «Защитный» и лечебный эффект гормонов и антигормонов при гормонозависимых гинекологических заболеваниях // Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака: Мат. Рос. симпозиума. СПб., 1994. С. 58—59.
5. Вихляева Е. М. Миома матки // Руководство по эндокринной гинекологии / Под. ред. Е. М. Вихляевой. М., 1997. С. 424—487.
6. Ландеховский Ю. Д. Гормональная терапия и состояние стероидных рецепторов матки при миоме // Акуш. и гинекол. 1986. № 2. С. 10—17.
7. Савицкий Г. А. Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты. СПб., 1994. С. 214—216.
8. Савицкий Г. А. О формировании новой терапевтической доктрины при миоме матки // Пути развития современной гинекологии. М., 1994. С. 144.
9. Савицкий Г. А. Регуляция уровня эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки и маточной трубы // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 43—46.
10. Савицкий Г. А., Иванова Р. Д., Свечникова Ф. А. Роль локальной гормонемии в патогенезе темпа прироста массы опухолевых узлов при миоме матки // Акуш. и гинекол. 1983. № 4. С. 13—16.
11. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб., 2000.
12. Савицкий Г. А., Савченко О. Н. и др. Локальная гормонемия матки и рецепторы стероидных гормонов // Акуш. и гинекол. 1985. № 2. С. 19—22.
13. Санникова С. В. Клинико-иммуногенетические аспекты предрасположенности к развитию миомы

- матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.
14. Уварова Е. В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больных репродуктив-

ного возраста (вопросы патогенеза, диагностики и лечения): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1993.

No abstract