

Органосохраняющая терапия сочетанной гиперпластической патологии эндо– и миометрия на основании иммуногистохимического анализа рецепторов стероидных гормонов

Сочетанная гиперпластическая патология эндо– и **миометрия** остается 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** [10]. Возраст возникновения заболевания имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30–35 лет, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств, увеличению степени риска рака эндометрия у молодых женщин. Наряду с традиционными представлениями о ведущей роли эстрогенов в патогенезе **гормонозависимых** заболеваний [1,3] в последние годы пересматривается отношение к прогестерону как стимулятору опухолевого роста [12]. Оба этих **гормона** принимают участие в патогенезе **гиперпластической патологии** матки, используя противоположные пути. Эстрогены стимулируют гиперплазию гладкомышечных клеток, прогестерон повышает митотическую активность клеток, инициирует продукцию факторов роста и их **рецепторов**, участвует в процессе дифференцировки гладкомышечных клеток [4,6]. Прогестероновым влиянием объясняется быстрый рост миом во время беременности [13].

В литературе последних лет большое значение в развитии **гормонозависимых гиперпластических** заболеваний матки придают роли тканевых **рецепторов стероидных гормонов** [15]. 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 [9,10,14].

Применяемая в настоящее время гормональная **терапия** имеет различную эффективность, вплоть до полной нечувствительности к лечению гормонами (это подтверждается и собственными наблюдениями авторов), что объясняется не только различным содержанием сывороточных половых гормонов, но и состоянием **рецепторного** аппарата матки. Отсутствие эффекта от проводимой консервативной **терапии** часто заканчивается гистерэктомией в репродуктивном возрасте со всеми последствиями развивающегося дефицита эстрогенов.

Для выяснения причин различия в чувствительности к лечению **сочетанной** с миомой **патологии** эндометрия нами проводилось изучение содержания **рецепторов** эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и фиброматозных узлах и уровня половых гормонов в плазме крови.

Цель исследования. Обоснование выбора рациональной гормонотерапии у пациенток репродуктивного возраста и в перименопаузе на **основании** изучения содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и фиброматозных узлов для выявления причин различия в чувствительности к гормонотерапии у пациенток с **сочетанной гиперпластической патологией** эндо– и **миометрия**.

Материал и методы исследования

Обследовано 164 больных репродуктивного возраста с сочетанными **гиперпластическими** процессами в эндо– и **миометрии**, находившихся на стационарном лечении и посещавших амбулаторный прием в женской консультации. 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 22 до 51 года (средний возраст – $39,5 \pm 1,2$ 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 у (40%). При оценке

соматического статуса были выявлены заболевания печени (ЖКБ, холецистит, хронический вирусный гепатит), щитовидной железы (гипотиреоз), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и обмена веществ (ожирение, сахарный диабет).

Размеры миоматозной матки соответствовали 7–24-недельному сроку беременности. У 98 больных (60%) имели место небольшие интрамуральные и интерстицио-субсерозные узлы диаметром 1,5–5 см. 65 больных (40%) имели множественные опухоли больших размеров (12–24 недель).

В структуре гиперпластических процессов в эндометрии преобладала простая (железистая и железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия, диагностированная у 82 пациенток (50%).

Железистые и железисто-фиброзные полипы эндометрия выявлены у 23,3%. У 36,7% больных гиперпластические процессы имели характер рецидивирующих. У 12% (19 пациенток) наблюдалась атипичная гиперплазия эндометрия.

Исследовался материал, полученный во время оперативных вмешательств, а также соскобы эндометрия и эндоцервикса, полученные в результате диагностического выскабливания, произведенного на 10–14 день менструального цикла либо при поступлении в стационар по поводу маточного кровотечения. У 105 пациенток в ткани эндометрия и миометрия определяли содержание рецепторов половых гормонов **иммуногистохимическим** методом. Исследование проводилось в патологоанатомическом отделении 1-й городской клинической больницы г. Новосибирска.

Всем пациенткам проводилось определение содержания гипофизарных, яичниковых и надпочечниковых гормонов в сыворотке крови в позднюю фазу пролиферации менструального цикла радиоиммунологическим методом. По характеру гиперпластического процесса в эндометрии выделено три группы больных. В 1-ю группу вошли больные с миомами матки, сочетающимися с полипами эндометрия (42 человека). 2-ю группу составили 46 пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, впервые выявленной на фоне миомы матки. В 3-ю группу были включены 76 больных с рецидивирующей и атипичной гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста, умерших от причин, не связанных с генитальной патологией, при отсутствии воспалительных и гиперпластических процессов в матке.

Средний возраст больных 1-й и 2-й группы составил $39,6 \pm 5,3$ лет; больные 3-й группы находились в возрасте $45,6 \pm 4,7$ лет. Длительность заболевания миомой матки у больных 1-й группы составила в среднем $2,8 \pm 2$ года, 2-й группы – $2 \pm 1,2$ года, в то время как представительницы 3-й группы болели в среднем в течение $4,5 \pm 3,6$ лет.

Больные 1-й и 2-й группы не получали лечения гормонами. В анамнезе у больных 3-й группы было от 1 до 4 курсов гормонотерапии. На фоне лечения у данного контингента больных отмечалось прогрессирование заболевания.

В клинической картине заболевания у пациенток 1-й и 2-й групп 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. У большинства пациенток 2-й и 3-й групп заболеванию сопутствовал хронический воспалительный процесс в области гениталий.

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:

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

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.

Статистический **анализ** данных проводили с использованием непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. В связи со сложностью математических расчетов указанные операции проводятся на компьютере с использованием программы BIOSTAT.

Обсуждение полученных результатов

Для определения сравнительных данных в качестве контроля возникла необходимость гистологического и **иммуногистохимического** исследования эндометрия и миометрия в ходе нормального менструального цикла. Содержание рецепторов половых гормонов в ядрах эпителиальных клеток и в строме эндометрия на протяжении менструального цикла представительниц контрольной группы представлено в виде таблицы 1.

В ходе нормального менструального цикла при **иммуногистохимическом** исследовании в фазе ранней пролиферации отмечено 40% экспрессирующих ядер клеток эпителия к ER и PR с умеренно высокой плотностью распределения рецепторов и значительным (в 2 раза) превышением экспрессии рецепторов ER в строме по сравнению с PR. В средней стадии фазы пролиферации отмечена самая высокая плотность распределения рецепторов к половым стероидам. В поздней стадии фазы пролиферации в эпителии процент и плотность распределения рецепторов к ER и PR приближается к ранней стадии фазы пролиферации, в строме же продолжает увеличиваться процент экспрессирующих ядер к PR. Самые высокие показатели экспрессии к ER отмечены в средней стадии фазы пролиферации. Самая высокая экспрессия рецепторов к PR отмечена в эпителии в ранней стадии фазы секреции, в строме – в поздней стадии фазы пролиферации. Практически равное содержание рецепторов к ER и PR в железах и строме отмечено в поздней стадии фазы пролиферации и близкое к равному – в средней (отношение ER:PR=1:1). В фазе секреции отмечается снижение рецептивной активности к ER, особенно в железах, и постепенное уменьшение рецепторов к PR, вследствие чего соотношение ER:PR в железах меняется в сторону прогестероновых рецепторов (составляет 1:2) и остается таким на протяжении всей фазы секреции. В строме соотношение ER:PR нарастает с 1:1,4 до 1:3 (к концу менструального цикла). В фазе десквамации исследован 1 случай, рецепторов к ER и PR в ядрах желез и стромы не выявлено. В целом отношение средних значений экспрессирующих ядер к ER и PR в эпителии желез и стромы эндометрия на протяжении нормального цикла составляет 1:1.

Количество рецепторов к ER и PR в миометрии коррелировало с показателями экспрессии к половым стероидам в эндометрии в ходе нормального менструального цикла, но с уменьшением числа экспрессирующих ядер к ER в 7–8 раз, к PR в 5–6 раз (табл. 2).

При сопоставлении полученных результатов обследованных групп больных и контрольной группы отмечено следующее: уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани миометрия женщин контрольной группы значительно ниже количества рецепторов у больных в 1–й и 2–й группах. У больных 3–й группы количество прогестероновых рецепторов также превышает норму при полном отсутствии эстрогеновых рецепторов.

Наибольшее количество гормональных рецепторов выявлено в миометрии и миоматозных узлах больных 1–й группы, у больных 2–й группы отмеченное увеличение количества рецепторов выражено в меньшей степени. Соотношение ER:PR в эндометрии пациенток 1–й группы увеличено в сторону прогестерона в железах (1:1,4) и в строме (1:3). У больных 2–й группы это соотношение составляет 1:12 в железах и 1:17 в строме эндометрия. У пациенток 3–й группы на фоне полного отсутствия эстрогеновых рецепторов, как в эндометрии, так и в ткани миоматозных узлов, определяется высокий уровень прогестероновых рецепторов в эпителии желез и узлах миомы. Уровень гормональных рецепторов в строме эндометрия всех больных в целом ниже, чем в контрольной. Уровень эстрогеновых рецепторов в эпителии желез также значительно ниже, чем в контрольной (вплоть до полного отсутствия либо мозаичного распределения рецепторов у пациенток 3–й группы). Напротив, степень экспрессии прогестероновых рецепторов в эпителии всех больных превышает показатели контрольной группы. Наибольший уровень эстрогеновых рецепторов выявлен в эндометрии 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). Наименьшее количество эстрогеновых и прогестероновых рецепторов обнаружено у больных рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне лечения гестагенами, а также при сопутствующем воспалительном процессе (отрицательные значения и близкие к ним обнаружены при кандидозе). Нами исследовано также два препарата эндометрия без гиперпластических процессов, но при наличии эндометрита, при этом отмечено резкое снижение содержания рецепторов к ER и PR (5% в железах и 15% в строме) вплоть до полного отсутствия в одном случае. Сравнение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии больных с сочетанной

гиперпластической патологией матки показало, что уровень рецепторов у больных 1–й и 2–й группы наиболее близок к средней и началу поздней фазы секреции, у пациенток 3–й группы – к поздней фазе секреции и десквамации.

Выводы

- 1) Проведенный **анализ** экспрессии рецепторов **стероидных** гормонов в клетках желез и стромы эндометрия в различные стадии пролиферации и секреции в ходе нормального менструального цикла и при гиперпластических процессах в матке показал, что нарушение экспрессии **стероидных** гормонов является ведущим в формировании и рецидивировании гиперпластических процессов в эндометрии.
- 2) В ходе исследования самое высокое содержание рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эпителии и строме нормального эндометрия обнаружено в средней и поздней стадии фазы пролиферации с показателем ER:PR практически равным 1, следовательно, эта фаза менструального цикла является оптимальной для забора материала для гистологического и иммуногистохимического исследования (в том числе и контрольных исследований в ходе лечения).
- 3) Прогестерон имеет решающее значение в развитии и прогрессировании сочетанной гиперпластической патологии эндо– и миометрия [4]. Большое количество рецепторов прогестерона в миоматозных узлах и гиперплазированной эндометрии больных всех групп подтверждает значение этого гормона в патогенезе заболевания.
- 4) 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.
- 5) Наличие миоматозных узлов усугубляет течение гиперпластических процессов в эндометрии [2]. Длительное воздействие гиперэстрогении на фоне миомы приводит к ингибированию синтеза и появлению мозаичности тканевых гормональных рецепторов, снижая эффективность гормонотерапии, и увеличивает риск рака эндометрия.
- 6) 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. 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, по возможности лапароскопическим доступом, и назначении гормональной **терапии** гиперпластических процессов в эндометрии, например, Линдинета 30 – низкодозированного монофазного комбинированного орального контрацептива на основе гестодена.
- 7) Определение содержания гормональных рецепторов в матке больных сочетанной гиперпластической патологией эндо– и миометрия имеет большое значение в обосновании метода адьювантной **терапии** и прогнозировании исхода заболевания.

Фазы менструального цикла	Локализация рецепт.	Тип рецеп.	Фазы менструального цикла		
			Ранняя	Средняя	Поздняя
	Железы	ER	45,25±8,63% 130±14,7 бал.	61,25±2,6% 160,7±6,34 бал.	49,25±7,9% 132,5±21,5 бал.
		PR	43,25±4,8% 116,2±11,8 бал.	52±4,3% 127±16 бал.	49±6,4% 118±12,67 бал.
	Строма	ER	54,25±3,6% 128,5±9,11 бал.	67,5±1,7% 158,25±5,7 бал.	50,5±3,7% 98±8,2 бал.
		PR	25,25±3,9% 47,25±5,9 бал.	45±4,6% 94±10,9 бал.	50±4% 116±13,4 бал.
	Железы	ER	26,25±6,6% 54±22 бал.	9±1,3% 18,25±2,9 бал.	4,3±1,5% 6±3,24 бал.
		PR	55,75±4,05% 130,7±17,5 бал.	18,5±7,84% 37,5±17,6 бал.	8±1,8% 14,25±3,56 бал.
	Строма	ER	44,75±1,8% 103,25±7,9 бал.	30±6,75% 59±12,3 бал.	13,5±3,4% 23,5±6,6 бал.
		PR	60±7,07% 122,7±14,8 бал.	51±5,01% 143±7,27 бал.	38,25±6,72% 94,25±22,1 бал.
	Железы	ER	30,3±4,75% 83,57±11,78 бал.		
		PR	36,3±4,15% 90,6±13,19 бал.		
	Строма	ER	43,3±3,5% 95,08±8,3 бал.		
		PR	45±5,22% 102,87±12,4 бал.		

Группы обслед. больн	Миоматозные узлы		Эндометрий			
	ER	PR	Строма		Эпителий	
			ER	PR	ER	PR
1-я	28±6,79% 69±12,6 бал.	32,5±7,3% 57,5±10,2 бал.	18±4,7% 39,3±7,8 бал.	49±9,03% 126±15,7 бал.	12,8±1,7% 27,6±6,8 бал.	58±14,1% 140±23,6 бал.
2-я	7,5±3,2% 13,5±5,4 бал.	27,5±14,3% 45±17,75 бал.	2,8±0,9% 3,7±1,2 бал.	34,1±10,6% 61,7±18,8 бал.	5±1,5% 12,3±3,4 бал.	64,1±14,6% 134±24,35 бал.
3-я	Отр.	18,5±5,6% 32±9,85 бал.	Отр.	35±7,45% 65±11,35 бал.	Отр.	58,6±10,6% 127±20,2 бал.
Контроль. группа	миометрий		30,3±4,75% 83,57±11,78 бал.	36,3±4,15% 90,6±13,19 бал.	3,7±1,6% 10,8±3,5 бал.	6,3±2,3% 13,1±2,4 бал.
	43,3±3,5% 95,08±8,3 бал.	45±5,22% 102,9±12,4 бал.				

Достоверное отличие от нормы: $p \leq 0,05$ во всех группах больных

Литература

1. Бассальк Л.С. Рецепторы **стероидных** гормонов в опухолях человека. М., 1987.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
3. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов. М.: Медпресс-информ, 2003.
4. Ленис Н.Е., Корень Н.А. Дифференцированный подход к лечению миом матки с учетом определения содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону // Проблемы репродукции. №3. 2003. С. 24–29.
5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
6. Миома матки / Под ред. И.С. Сидоровой. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
7. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 2000.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 2003.
9. Стрижаков Н.В., Сергеев П.В., Лысенко О.Н. и соавт. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии в сочетании с миомой матки // Акушерство и гинекология. №3. 1998. С. 30–33.
10. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндометрия и миометрия у больных репродуктивного возраста. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1993.
11. Adams A., Hild-Petito S., Donnelly K. Regulation of estrogen and progesterone receptors in leiomyomas during the cycle. – American fertility society. 1993 Vol. 38, № 1, P 59–65..
12. Genton Y.C. Histopathology aspect of lesions. – Arch. Ob. Stet. Gynecol. 1994, 255. Supple. 2 P. 76–79.
13. Lieberman J.R., Wiznitzer A., Glezerman M. Estrogen and progesterone receptors in uterine artery of rats during and after pregnancy. – Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1993, Vol. 51, P 158–166.
14. Richards P.A., Tiltman A.J. Anatomical variation of the estrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. – Virchows Arch., 1996, aug. Vol 193 № 8, P 265–275.
15. Wilsin E.A., Yang F., Rees E.D. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. – Obstet. Gynecol. 1980, Vol. 55, P 347–353.