

Гормональный рецепторный аппарат матки при сочетании гиперпластических процессов в эндометрии с миомой и его роль в выборе метода лечения

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

Новосибирский государственный университет, Новосибирск

Обследовано 12 пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии и миомой матки в возрасте от 26 до 45 лет, поступивших в стационар по поводу маточных кровотечений. Проводилось лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса. Рецепторы эстрадиола и прогестерона определяли иммуногистохимическим методом. Наибольшее количество рецепторов эстрадиола и прогестерона выявлено в эндометрии и миоматозных узлах больных железистыми полипами и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой при небольшой давности заболевания. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия в сочетании с миомой матки на фоне патологических митозов установлено снижение количества гормональных рецепторов. Самое низкое содержание рецепторов обнаружено у больных сочетанной гиперпластической патологией на фоне воспалительного процесса.

Ключевые слова: миома матки, гиперплазия эндометрия, гормональные рецепторы.

Сочетанная гиперпластическая патология эндо- и миометрия остаётся одной из самых актуальных проблем в гинекологической практике и является фоном для развития онкологических заболеваний. В структуре гинекологических болезней частота гиперплазии эндометрия колеблется от 15 до 40 %, а при сочетании её с миомой матки этот показатель увеличивается до 76 %, что свидетельствует о системном характере поражения при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия и предполагает сходство патогенетических механизмов их развития [10].

В ходе исследований доказано, что решающим фактором в развитии гиперпластических процессов в матке является локальная гиперэстрогения [1, 3]. Наряду с традиционными представлениями о ведущей роли эстрогенов в патогенезе гормонозависимых заболеваний, в последние годы пересматривается отношение к прогестерону, который наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки [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].

Исследованиями ряда авторов отмечено, что величина индукции рецепторов в миометрии значительно меньше, чем в эндометрии [15]. Поэтому эндометрий гораздо сильнее, чем миометрий, реагирует на гормональные влияния изменением своей массы [9, 10, 14].

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, состоянием рецепторного аппарата матки [9].

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.

Цель исследования — изучение содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и фиброматозных узлах, выяснение причин различия в чувствительности к гормонотерапии у пациенток с сочетанной гиперпластической патологией эндометрия.

Материал и методы

Обследовано 12 больных репродуктивного возраста с сочетанными гиперпластическими процессами в эндометрии, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении г. Бердска Новосибирской области. Возраст пациенток составил от 26 до 45 лет (средний возраст $39,5 \pm 1,2$ лет). Жалобы носили весьма типичный для сочетанной патологии характер: гиперменструальный синдром, рецидивирующие метроррагии, болевой синдром. В анамнезе у 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 (65,0 %) и патология шейки матки (40,0 %). При оценке соматического статуса выявлены заболевания печени (желчнокаменная болезнь, холецистит, хронический вирусный гепатит), щитовидной железы (гипотиреоз), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и обмена веществ (ожирение, сахарный диабет).

Размеры миоматозной матки соответствовали 7—16-недельному сроку беременности. У половины больных имели место небольшие интрамуральные и интерстицио-субсерозные узлы диаметром 1,5—5 см. Такое же количество больных имели множественные опухоли больших размеров (10—16 недель).

В структуре гиперпластических процессов в эндометрии преобладала железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (33,3 %). Полипы эндометрия выявлены у 16,7 %. У 33,3 % пациенток гиперпластические процессы носили рецидивирующий характер. У 16,7 % наблюдалась атипичная гиперплазия эндометрия.

Исследовался материал, полученный во время оперативных вмешательств, а также соскобы эндометрия и эндоцервикса, полученные в результате диагностического выскабливания, произведённого на 8—9 день менструального цикла, либо при поступлении в стационар по поводу маточного кровотечения. У пациенток в ткани эндометрия и миометрия (у 6 человек) определяли содержание рецепторов половых гормонов иммуногистохимическим методом.

В зависимости от характера патологии обследованные больные разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 6 пациенток с миомами матки, сочетающимися с железистой и железисто-кистозной гиперплазией, а также полипами эндометрия. Гиперпластический процесс у данной группы больных выявлен впервые. Во 2-ю группу вошли 6 больных с рецидивирующими и атипичными гиперплазиями эндометрия, развившимися на фоне миомы, нечувствительные к гормонотерапии. В анамнезе у всех пациенток второй группы было от 2 до 4 диагностических выскабливаний по поводу рецидивирующих гиперпластических процессов.

Средний возраст больных и длительность заболевания у больных 1-й и 2-й группы был сопоставим.

Больные 1-й группы не получали лечения гомонами. В анамнезе у больных 2-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 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 анемия.

Группу сравнения составили 5 женщин репродуктивного возраста, скончавшихся от причин, не связанных с генитальной патологией.

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 производился расчет 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 (Zeiss, Германия), оборудованный CCD—камерой AxioCam HRC. Компьютерная обработка проводилась с использованием программы Axiovision 3.1.

Результаты исследования и обсуждение

Проведённые исследования тканевых рецепторов половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами в эндометрии и миометрии показало 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 значительно ниже количества рецепторов у больных в обеих группах.

Наибольшее количество гормональных рецепторов выявлено в миометрии и миоматозных узлах больных 1-й группы (более, чем в 5 раз превышает значения в контрольной группе). У больных 2-й группы отмеченное увеличение количества рецепторов было выражено в меньшей степени (в 2—4 раза больше, чем в контрольной группе) (рис. 1, 2).

Уровень гормональных рецепторов в эндометрии больных обеих групп в целом ниже, чем в контрольной. Наименьшее количество эндометриальных рецепторов эстрогенов и прогестерона отмечено у больных 2-й группы. Особенно значительно было снижено содержание эстрогеновых рецепторов у больных 2-й группы, вплоть до отрицательного значения у больных с сочетанием рецидивирующих гиперпластических процессов с хроническим эндометритом (рис 6).

Снижение количества прогестероновых рецепторов также было наиболее выражено во 2-й группе пациенток, причём у больных рецидивирующей железисто-кистозной и атипической гиперплазией эндометрия на фоне лечения гестагенами (рис. 5) количество прогестероновых рецепторов близко к отрицательным значениям (на фоне множества патологических митозов).

Наибольший уровень эстрогеновых рецепторов выявлен в эндометрии и миоматозных узлах больных с железистыми полипами (рис. 3), сочетающимися с миомой (1-я группа). Самый высокий

уровень прогестероновых рецепторов обнаружен у молодых пациенток с впер-

вые возникшей гиперплазией эндометрия (1-я группа) (рис. 4).



Рис. 1. Узел миомы матки, $\times 130$.

Ядра клеток, в которых произошла иммуногистохимическая реакция, окрашены в чёрный цвет. Отмечается высокий уровень тканевых рецепторов к эстрогенам в миоме и, в меньшей степени, в окружающем миометрии.

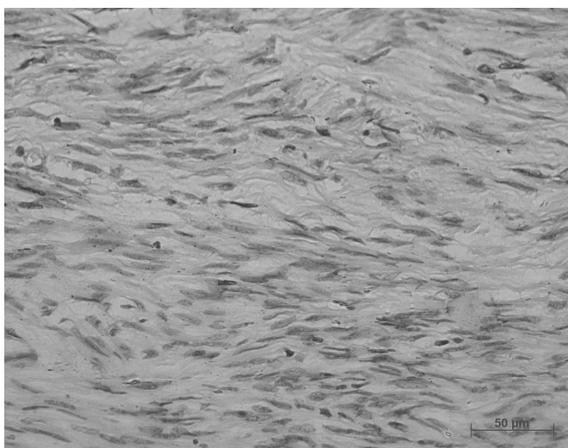


Рис. 2. Нормальный миометрий, $\times 260$.

Иммуногистохимическая реакция нормального эндометрия. Количество окрашенных ядер значительно меньше, чем в миоматозном узле.

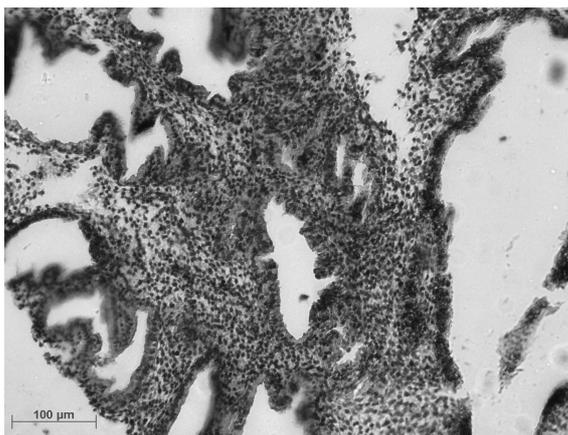


Рис. 3. Железистый полип эндометрия, $\times 130$

Микрофотография эндометрия больной миомой матки в сочетании с железистым полипом. Видны множественные тёмные ядра желез и стромы, отражающие выраженную чувствительность эндометрия к эстрогенам и прогестерону. PS2 положительная. Гормональное лечение у данной пациентки будет успешным.

Рис. 4. Железистая гиперплазия эндометрия, ×130.

Эндометрий больной миомой матки в сочетании с железистой гиперплазией эндометрия (1-я группа). Ядра клеток эпителия желез и стромы (в меньшей степени) имеют интенсивную темную окраску, что свидетельствует о наличии большого количества гормональных рецепторов. PS2 положительная.

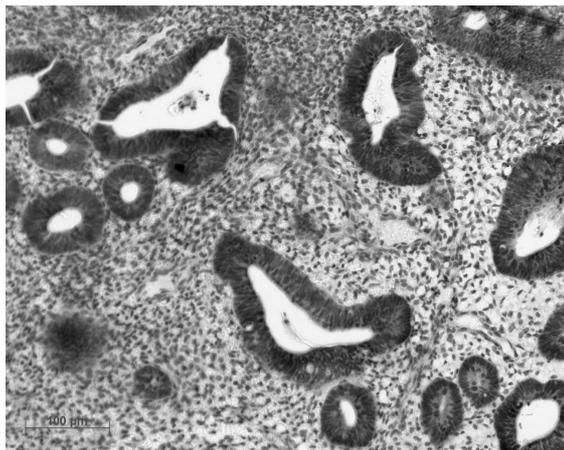
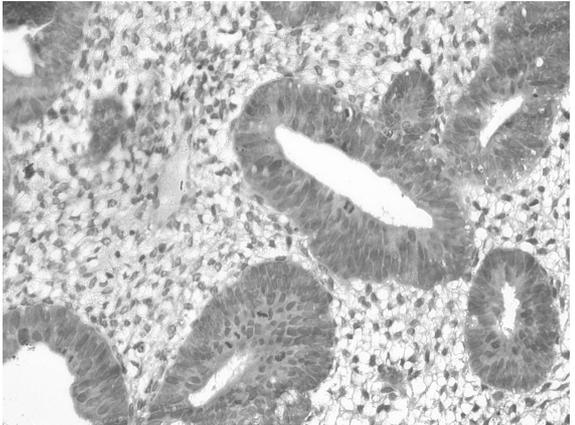
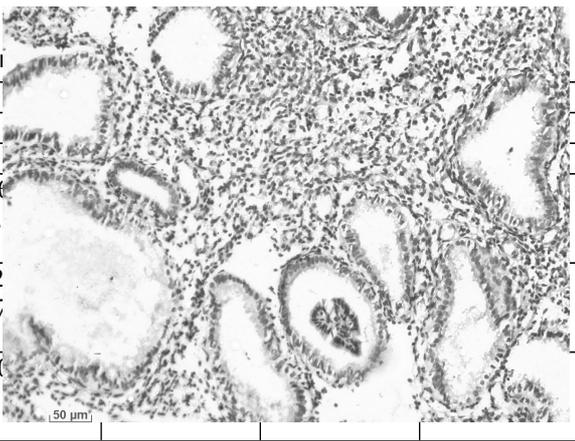


Рис. 5 Железисто-кистозная гиперплазия
 ТАБЛИЦА 1. Содержание рецепторов эстрогенов
 с сочетанной гиперпластической патологией мат

Группы обследованных	Миоматозные узлы		
	ER	PR	
1-я группа	24,0 % 62 балл	32,5 % 57,55 балл	10 37,
2-я группа	7,5 % 13,5 балл	27,5 % 45 балл	2 3,7
Контрольная группа (миометрий)	3,7 %	6,3 %	10



Распределение гормональных рецепторов в эндо- и миометрии больных 1-й и 2-й группы по сравнению с контрольной группой представлено в таблице 1.

Известно, 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 [4, 9, 10]. Наряду с эстрогенами прогестерон имеет значение в развитии и прогрессировании сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия [4]. Большое количество рецепторов прогестерона в миоматозных узлах больных 1-й и 2-й группы и гиперплазированной эндометрии больных 1-й группы подтверждает значение этого гормона в патогенезе заболевания.

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 [2]. 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 и назначении гормональной терапии гиперпластических процессов в эндометрии.

Наличие 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.

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 этой группы больных должны включать аблацию эндометрия, а также радикальное оперативное лечение.

Определение содержания гормональных рецепторов в матке больных сочетанной гиперпластической патологией эндо- и миометрия имеет большое значение в определении эффективности предстоящего лечения гормонами и прогнозировании исхода заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. М., 1987.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
3. Гилязутдинов И. А., Хасанов Р. Ш. Опухоли гормонозависимых и гормонопродуцирующих органов. М., 2003.
4. Ленис Н. Е., Корень Н. А. Дифференцированный подход к лечению миом матки с учётом определения содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону // Проблемы репродукции. 2003. № 3. С. 24—29.
5. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2003.
6. Миома матки / Под ред. И. С. Сидоровой. М., 2003.
7. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 2000.
8. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. М., 2003.
9. Стрижаков Н. В., Сергеев П. В., Лысенко О. Н. и др. 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*. 1998. № 3. С. 30—33.
10. Уварова Е. В. Сочетанная доброкачественная патология эндометрия и миометрия у больных репродуктивного возраста: Автореф. дисс. ... 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. Vol. 255, Supp. 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. 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.

Pasman N. M., Ershova A. V., Jukova V. A.

Hormone receptors system of uterus at the combination proliferate processes of endometrium with myoma and its role in choice of treatment

To study the contents of Estradiol and progesterone receptors in the endometrium and myometrium, to establish the causes of different sensitivity to therapy of endometrial abnormalities combined with uterine myomas. Subjects: 12 patients aged 26 – 45 years with proliferate processes in the endometrium and myometrium and abnormal uterine bleedings. Methods: prospective study. Differentiated diagnostic scraping of the uterine mucosa, assessment of steroid hormone receptors by immunohistochemical method. Results: the greatest contents of estradiol and progesterone receptors exposed in the endometrium and myomas of patients with glandular endometrial polyps and glandular – cystic endometrial hyperplasia concomitant with myoma. In recidivate glandular – cystic endometrial hyperplasia concomitant with myoma exposed the reduction of the hormonal receptors. The least level of receptors discovered in endometrium and myometrium of patients with myomas and recidivate endometrial hyperplasia concomitant with chronic endometritis. Conclusions: The continence of disease is clinically significant. In protracted hyperestrogenemia the synthesis of hormonal receptors is reduced.

Keywords: uterine myoma, endometrial hyperplasia, hormone receptors, endometrium, myometrium.