

УДК 618.145:616 – 007.61:612.018:612.621.31

© И.И. Иванов, И.В. Дурягин, 2010.

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ КРОВИ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО И ПРЕДМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

И.И. Иванов, И.В. Дурягин

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (заведующий кафедрой д.мед.н., проф. И.И. Иванов),
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

LEVEL OF SEX HORMONES IN BLOOD OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AND PERIMENOPAUSE PERIOD

I.I. Ivanov, I.V. Duryagin

SUMMARY

Inspected 116 women reproductivnogo and perimenopausal'nogo periods in age of 22 to 52 years. Conducted clinico-laboratory, ultrasonic, gisteroskopicheskoe and morfometricheskoe researches of soksoba endometriya allowed to trace dependence of level of progesterone and estrogens of blood on the type of proliferativnykh processes of endometriya. The resulted information require a further study with the purpose of development of optimum complex of treatment-and-prophylactic measures for women with the giperplasticheskim process of endometriya.

РІВЕНЬ ПОЛОВИХ ГОРМОНІВ КРОВІ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРИЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО Й ПРЕДМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

I.I. Иванов, I.V. Дурягин

РЕЗЮМЕ

Обстежено 116 жінок репродуктивного і періменопаузального періодів у віці від 22 до 52 років. Проведені клініко-лабораторні, ультразвукове, гістероскопічне і морфометричне дослідження ськоба ендометрія дозволили прослідкувати залежність рівня прогестерона і естрогену крові від виду проліферативних процесів ендометрія. Приведені дані вимагають подальшого вивчення з метою розробки оптимального комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок з гіперпластичним процесом ендометрія.

Ключевые слова: эндометрий, гиперплазия, гормоны.

В настоящее время отмечен ежегодный рост заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия, которые часто сопровождаются патологическими изменениями со стороны иммунной, эндокринной и других систем.

Высокая частота озлокачествления гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) (10-50%) относит данную патологию не только к медицинской, но и к социальной проблеме нашего времени [2,8].

Гиперпластические процессы эндометрия также являются одним из основных факторов возникновения аномальных маточных кровотечений и составляют от 10 до 25% всех причин обращаемости женщин к гинекологу.

Частота возникновения гиперпластических процессов эндометрия существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек в орга-

низме женщины. Биологическое своеобразие эндометрия в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению, но и к чуткому реагированию на все изменения гормональных влияний на уровне целого организма. Таким образом, гиперплазия эндометрия является свидетельством гормональных, обменно-эндокринных и иммунных нарушений в организме женщины [5,25].

Представляя собой гормоночувствительную ткань, состоящую из гетерогенных клеточных популяций, эндометрий находится под постоянным регулирующим влиянием эстрогенов и прогестерона [3,7]. Доказано, что эстрогены стимулируют пролиферацию железистого эпителия, а прогестерон и эстрогены – пролиферацию стромальных клеток эндометрия [3,7,17]. Как экзогенные, так и эндогенные эстро-

гены могут вызвать ГПЭ в гормоночувствительных тканях[5,25]. Уровни этих гормонов коррелируют с изменениями пролиферативной активности железистого эпителия и стромальных клеток эндометрия. Если пролиферация железистого эпителия зависит от эстрогенной стимуляции, то стромальная пролиферация – от уровня прогестерона и эстрогенов. Роль эстрогенов в патогенезе неопластических изменений эндометрия обсуждается с того момента, когда они впервые были выделены J. Allen и R. Doisy в 1923 г.

Ингибирующее воздействие прогестерона на эстроген – опосредованную клеточную пролиферацию эндометрия может осуществляться различными путями. Так, под влиянием прогестерона уменьшается экспрессия эстрогенных рецепторов, время нахождения эстрадиола в ядре клетки, снижается содержание собственных рецепторов, а также стимулируется синтез 17-в гидроксистероиддегидрогеназы, которая способствует конверсии эстрадиола в менее активный метаболит-эстрон[1,14].

В развитии ГПЭ в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне дефицита прогестерона. В связи с этим нарушения функции яичников, сопровождающиеся хронической ановуляцией в репродуктивном возрасте

и в перименопаузе, рассматриваются как фактор риска ГПЭ. В пользу гиперэстрогении как патогенетического звена ГПЭ могут свидетельствовать данные о высокой их частоте у больных с синдромом поликистозных яичников, сопровождаемым хронической ановуляцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании были исследованы 116 женщин репродуктивного и перименопаузального периода в возрасте от 22 до 52 лет.

Всем больным было проведено клиничко-лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мазков, радиоиммунологические методы (определение эстрадиола (Ег), прогестерона(Pr), ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия с прицельной биопсией тканей эндометрия, морфологическое исследование соскобов.

Исследования проводились на базе гинекологического отделения ТМО симферопольского района, лаборатории кафедры патологической анатомии КГМУ им. С.И. Георгиевского. Все больные по возрасту были распределены на две группы: репродуктивного(22-41 лет) и перименопаузального(42-52 лет) возраста. Распределение по возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение женщин по возрасту

| Возраст | 22-41 лет(1 группа) | | 42-52 лет (2 группа) | |
|--------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|
| | Абс | % | Абс | % |
| Основная группа | 54 | 62.7% | 32 | 36.3% |
| Контрольная группа | 20 | 66.6% | 10 | 33.4% |

Женщины репродуктивного возраста составили 62.7%(54 чел.) в основной группе и 66.6%(20чел.) в контрольной. Перименопаузального возраста – 36.3%(32чел.) и 33.4%(10чел.) соответственно..

На момент поступления в стационар женщины предъявляли жалобы на мено- и/или метроррагию, бесплодие, дисменорею. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Основные жалобы больных с гиперпластическими процессами

| Жалобы | Мено- и/или метроррагия менее 7 дней | | Мено- и/или метроррагия более 7 дней | | дисменорея | | Отсутствие месячных более 2х месяцев | |
|----------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|------|------------|------|--------------------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс | % | Абс. | % |
| 1 группа | 5 | 9.4 | 22 | 40.7 | 18 | 33.3 | 9 | 16.6 |
| 2 группа | 9 | 28.1 | 6 | 18.7 | 9 | 28.1 | 8 | 25 |

Как видно из таблицы 2 мено- и метроррагеи страдали 26(48.1%) женщин в 1 группе, из них обратилось с жалобами на меноррагию до 7 суток 5 (9.4%) и 22 (40.7%) на кровянистые выделения более 7 дней, и 15 (46.9%) женщин во второй группе (до 7 суток-9(28.1%), более 7-6(18.7%)), дисменореей страдали 18(33.3%) и 9 (28.1%) во 2 группе, на отсутствие ме-

сячных в течении 2-х и более месяцев жаловались 9 (16.6%) и 8 (25%) женщин соответственно. По форме гиперпластического процесса женщины были разделены на две группы, простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ) и фиброзный полип эндометрия (ФПЭ). Каждая группа разделена на две подгруппы в зависимости от возраста (1 и 2 группы), таблица 3.

Таблица 3.

Распределение женщин в зависимости от формы гиперпластического

| Форма гиперпластического процесса | 1 группа (возраст от 22 до 42 лет) | 2 группа (возраст от 42 до 52 лет) |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ФПЭ | 28(51.8%) | 17(53.1%) |
| ПГЭ | 26(48.2%) | 15(46.9%) |

ФПЭ эндометрия эндометрия составили 28(51.8%) в 1 группе и 17(17(53.1%) во второй. Гиперплазия эндометрия- 26(48.2%) и 15(46.9%) соответственно. Всем женщинам проводился осмотр на зеркалах и бимануальный осмотр. Сопутствующая патология со стороны женской половой системы была представлена миомой матки в 4 (7.3%) случаях у женщин страдающих ПГЭ, и в 2 (6.2%) случаях во второй группе. На фоне наблюдения всем пациенткам контрольной и основной групп был произведен анализ клинико-биохимических показателей крови и анализ мочи. Исследование клинико-биохимических показате-

телей крови и мочи проводили унифицированными методами. Всем женщинам было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Полипы эндометрия на УЗИ были представлены в виде анэхогенных образований различной величины на ножке, локализация полипов преимущественно была в дне матки и устьях маточных труб, гиперплазия эндометрия в виде увеличения М-эха эндометрия.

Зависимость толщины эндометрия от формы гиперпластического процесса представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Толщина эндометрия по данным УЗИ у женщин с ГПЭ

| Толщина М-эха | 7-10мм | | 13-16мм | | 17-20мм | |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| Фиброзный Полип эндометрия | 26(57.8%) | 16(35.6%) | 2(4.4%) | 1(2.2%) | - | - |
| Гперплазия эндометрия | 2(4.8%) | 5(12.1%) | 16(39.3%) | 6(14.6%) | 8(19.5%) | 4(9.7%) |
| Контрольная группа | 12(60%) | | 8(40%) | | | |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительного анализа данных УЗИ у обследованных женщин, обращает на себя внимание увеличение толщины эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами по отношению к толщине эндометрия у женщин с фиброзными полипами эндометрия. Так у 16(39.3%) женщин с гиперплазией эндометрия толщина эндометрия на УЗИ составила 13-16мм в первой группе и 6(14.6%)-

во второй, у 8(19.5%)- 17-20мм в первой группе и 4(9.7%)- во второй группе. Толщина эндометрия у женщин с фиброзными полипами эндометрия составляла 7-10 мм у 26(57.8%) в первой группе и 16(35.6%) во второй группе. Отсюда следует, что у женщин с фиброзными полипами не происходит чрезмерного разрастания эндометрия, а у женщин с простой гиперплазией в преобладающем большинстве случаев присутствует патологическое увеличе-

ние толщины эндометрия, что в последствии и приводит к нарушению овариально-менструального цикла.

Полученные результаты лабораторных анализов (общий анализ мочи, общий анализ крови, протеинограмма, коагулограмма, печеночные пробы) со-

ответствовали физиологическим показателям, за исключением показателей уровня стероидных гормонов крови, таблица 5.

Взятие крови проводилось во вторую фазу цикла. Определение гормонов проводилось с помощью иммуно-ферментного анализа.

Таблица 5.

Уровень стероидных гормонов в крови женщин с гиперпластическими процессами

| Гормоны Форма ГЭ | Прогестерон ср.показатели | | Эстрадиол Ср.показатели | |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| ФПЭ | 82.1±23.81 нмоль/л p<0.05 | 85.1±6.79 нмоль/л p>0.05 | 93.4±5.68 пг/мл. p<0.05 | 88.4±6.34 нмоль/л |
| ПГЭ | 12.2±3.72 нмоль/л p<0.05 | 15.4±2.69 нмоль/л p>0.05 | 192.3±13.34 пг/мл p<0.05 | 170.1±13.95 нмоль/л p>0.05 |
| Контрольная группа | 12.5±2.79 нмоль/л p<0.05 | | 86.5±6.91 пг/мл p<0.05 | |

Из таблицы видно, что при простой гиперплазии эндометрия не происходит повышения содержания уровня прогестерона в крови, при этом происходит подъем уровня эстрогенов более чем в 10 раз. При полипах эндометрия, наоборот, уровень прогестерона в 6 превышает показатели нормы, а уровень эстрогенов остается в пределах нормы. Соотношение эстрогенов к прогестерону составило 1.13:1 при фиброзных полипах эндометрия и 15.1:1 при простой гиперплазии эндометрия в первой группе, и 1.03:1 при ФПЭ, 11:1 при ПГЭ во второй группе. Соотношение эстрогенов к прогестерону в контрольной группе составило 7:1.

Исследования показали, что при фиброзных полипах эндометрия нет существенного различия между показателями уровня эстрогенов и прогестерона в первой и второй группах.

Также и при простой гиперплазии уровень эстрогенов и прогестерона в первой группе незначительно отличается от показателей этих гормонов во второй группе.

Жидкостная гистероскопия проводилась пациенткам в стационаре жестким гистероскопом по стандартной методике. Манипуляция проводилась до и после диагностического выскабливания. В процессе гистероскопии проводилась прицельная биопсия участков эндометрия для определения патологических изменений в полости матки и эндометрия.

Оценивалось состояние полости и слизистой оболочки матки, особенно в области дна матки и труб-

ных углов, как участков наиболее частой локализации полипов эндометрия.

Изучались размеры и форма полости матки, наличие деформаций, цвет, толщина, наличие полиповидных образований и полипов, внутриматочных синехий и эндометриоидных ходов. Выявление утолщений, полиповидных разрастаний, наличие кистозных полостей, образований на тонком основании (наличие ножки) можно расценивать как обнаружение гиперпластического процесса в эндометрии.

Гистероскопически в наших исследованиях гиперплазия была представлена в виде неравномерно высоких полупрозрачных полиповидных выпячиваний.

При этом в некоторых случаях хорошо просматривались вертикально идущие ветвящиеся сосуды. Эндометрий рыхлый, обильный. Полипы эндометрия имели гладкую поверхность розового цвета на ножке, колебались от тока жидкости. У некоторых больных полипы располагались на широком основании и напоминали подслизистые миоматозные узлы.

Обращает на себя внимание тот факт, что при фиброзных полипах эндометрий атрофичен, бледно-розовой окраски, сосудистый рисунок не выражен, стенки полости матки гладкие. Соскоб из полости матки при полипах эндометрия скудный. При простой гиперплазии соскобиз полости обильный, в виде пластов эндометрия. Данная картина подтверждается и данными ультразвукового исследования.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковая и гистероскопическая картина при простой гиперплазии эндометрия представлена наличием обильного эндометрия, неравномерно по толщине, с выраженным сосудистым рисунком. При фиброзных полипах эндометрия не выражен, атрофичен, редко достигает 13 мм., сосудистый рисунок не выражен.

2. При полипах эндометрия значительно повышается уровень прогестерона крови, соотношение уровня прогестерона к контрольной группе составило 6.5:1. Уровень эстрогенов остается в пределах нормальных показателей. При простой гиперплазии эндометрия уровень эстрогенов крови превышает в 2.2 раза физиологические показатели, а уровень прогестерона остается в пределах физиологических показателей.

3. Определение уровня гормонов крови при гиперпластических процессах эндометрия позволит проводить патогенетически обоснованную терапию данных состояний в зависимости от формы гиперпластического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев В.И. Клиническое значение изучения гормонального статуса и рецепторов стероидных гормонов в опухоли у больных раком эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 1987.-22с.
2. Баскаков П.Н., Литинов В.В., и соавт. Видеогистероскопия в диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции.-1997.-№2. том 3.-с.38-39.
3. Баянова Л.Р. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе оптимальных методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 1997.-19с.
4. Бахвалова А.А. Эффективность абляции эндометрия при рецидивирующих процессах слизистой оболочки матки: Автореф. дис. канд. мед. наук. –М., 1998. -26с.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкологии. –Л.: медицина, 1989. -463с.
6. Каппушева Л.М. Морфофункциональные особенности яичников у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия периода пери- и постменопаузы: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1987. – 23 с.
7. Полетова Т.Н. Клинико-инструментально-биохимические критерии диагностики и контроля за лечением атипичской гиперплазии эндометрия: Автореф. канд. мед. наук.-М., 1997.-23с.
8. Полищук Л.З., Винниченко В.Н. Поиск и частота факторов риска развития железистой гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. // Акуш. и гинекол. – 1988.-№11. –с.23-26.
9. Попов Э.Н., Ниаури Д.А. Патогенетическая ориентированная эндоскопия в лечении гиперпластических процессов эндометрия. – Журнал акуш. и женских болезней.-С-П., 2001, вып.№3.-44-47с.
10. Пухальский А.Л., Кузьменко Л.Г. Основы общей иммунологии. // Метод. Пособие по курсу клинической иммунологии.-под ред. Гришиной Т.И.-М.:Academia. 1998. -56с.
11. Романовский О.Ю. Оптимизация диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. // Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва.-2006.
12. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. и др. Современные методы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. // Международный медицинский журнал.-2005.-№2. том 11. -с.73-77.
13. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335: 640–649.[Free Full Text]
14. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Hum Pathol 2004; 35: 649–662.[CrossRef][Web of Science][Medline]
15. Mutter GL and The Endometrial Study Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos. Gynecol Oncol 2000; 76: 287–290.[CrossRef][Web of Science][Medline]
16. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13: 295–308.[CrossRef][Web of Science][Medline]
17. Inoue M. Current molecular aspects of the carcinogenesis of the uterine endometrium. Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 339–348.[CrossRef][Web of Science][Medline]
18. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathologic spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. Cancer Research 1996; 56: 1917–1921.[Abstract/Free Full Text]
19. Mutter GL, Boynton KA, Faquin WC et al. Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. Cancer Research 1996; 56: 4483–4486.[Abstract/Free Full Text]
20. Leblanc M, Poncelet C, Soriano D et al. Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma. Virchows Arch 2001; 438: 78–85.[CrossRef][Web of Science][Medline]
21. Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. Hum Pathol 1998; 29: 1150–1159.[CrossRef][Web of Science][Medline]
22. Niemann TH, Trgovac TL, McGaughey VR, Vaccarella L. Bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. Gynecol Oncol 1996; 63: 318–322.[CrossRef][Web of Science][Medline]
23. Vassileva V, Millar A, Briollais L et al. Apoptotic and growth regulatory genes as mutational targets in mismatch repair deficient endometrioid carcinomas of young patients. Oncol Reprod 2004; 11: 931–937.