

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ПРОГЕСТИНОВ В СТИМУЛЯЦИИ РОСТА МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ

И.С. Сидорова, А.Б. Репин, О.В. Рыжова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Миома матки - гормонально-зависимая опухоль. Основная роль стимулятора роста миомы традиционно отводится эстрогенам. Однако многочисленные исследования показывают, что не только эстрогены, но и гестагены стимулируют пролиферацию миомы. Прогестерон модулирует митотическую активность в миометрии и миоматозных узлах. Клинические исследования с агонистами релизинг-гормонов и заместительной терапией половыми гормонами показывают способность прогестинов стимулировать рост миомы, несмотря на наличие гипоестрогенного гормонального фона.

Несмотря на то, что лейомиома является наиболее часто встречающейся опухолью матки, и, несмотря на кажущуюся всестороннюю изученность заболевания, вопросы ее происхождения и развития остаются не до конца понятными для исследователей и практических врачей. В этой статье мы попытаемся рассмотреть различные аспекты наиболее признанной сегодня гормональной теории роста миомы матки.

В основе теории лежит гипотеза о том, что миома матки - гормонально-зависимая опухоль, возникновение и рост которой связаны с нарушениями в системе гипоталамус - гипофиз - яичники - матка. Основная роль стимулятора роста миомы отводится эстрогенам. Такой вывод был сделан на основе ряда клинических и лабораторных наблюдений. Размеры опухоли увеличиваются во время беременности и уменьшаются в послеродовом периоде и постменопаузе, а длительное назначение аналогов релизинг-гормонов сопровождается гипоестрогенемией и уменьшением объема опухоли. Главным опухолевым агентом лейомиомы считается эстрадиол [1]. Установлено, что в миоме увеличено чис-

ло эстроген-рецепторов и замедлено превращение эстрадиола в эстрон. Большое значение в механизме роста придается роли "местных" гормональных факторов и подчеркивается наличие локальной гипергормонемии [1].

В то же время, до сих пор нет данных, подтверждающих прямое влияние эстрогенов на рост миомы. Увеличение частоты митозов (признак активной пролиферации) под воздействием эстрогенов опосредовано через другие объекты и факторы: эстрогензависимые гены, прогестероновые рецепторы, факторы роста (эпидермальный и инсулиноподобный). Также эстрогены стимулируют синтез экстрацеллюлярного матрикса через увеличение содержания в клетке м-РНК, кодирующей коллаген I-III типов и сшивающий белок коннексин-43 [6, 10]. Большое значение имеет наличие индивидуальной гиперчувствительности к эстрогенам.

Однако многочисленные исследования, посвященные патогенезу опухолевого роста, показывают, что не только эстрогены, но и прогестерон, прогестины и активация прогестероновых рецепторов

стимулируют пролиферацию миомы. Выявлено повышение количества рецепторов прогестерона в опухолевой ткани по сравнению с прилежающим миометрием [9].

Активация рецепторов прогестерона может стимулировать продукцию местных факторов роста и (или) рецепторов к ним. С другой стороны, прогестиновая стимуляция пролиферации миомы может быть обусловлена перекрестной реакцией с андрогеновыми рецепторами. Именно прогестерон, а не эстрогены являются основным медиатором продукции эпидермального фактора роста в миоме. Это подтверждается повышением продукции м-РНК, кодирующей эпидермальный фактор роста, только во время секреторной фазы менструального цикла [6].

Все это позволяет сделать вывод, что опухолевый рост лейомиомы обусловлен в значительной степени повышенной прогестероновой стимуляцией [3].

Определение зависимости между менструальным циклом и количеством митозов в маточных лейомиомах установило, что максимум пролиферативной активности приходится на лютеиновую фазу и превышает таковую в фолликулярную фазу более чем в 4 раза.

Данное наблюдение подтверждено исследованием, когда назначение высоких доз медроксипрогестерона повышало число митозов в миометрии и лейомиомах *in vivo* [7].

Уровень митозов очень сильно влияет на увеличение соматических мутаций. Таким образом, прогестерон может способствовать не только росту, но и образованию миомы путем возрастания вероятности соматических мутаций.

Интересные разработки в изучении рецепции миоматозных узлов отражены в работах с искусственным созданием в организме состояния гипоестрогении. При назначении сильных гормональных

препаратов (например, аналогов релизинг-гормонов), концентрация рецепторов эстрадиола в миоматозных узлах становится выше. Вероятно, это явление можно объяснить снижением концентрации прогестерона, который, как известно, угнетает биосинтез рецепторов эстрадиола [6]. Однако исследование рецепторов не дает убедительного объяснения уменьшению размеров опухоли в условиях гипоестрогении. Более того, понимание роли рецепторов эстрадиола и прогестерона еще более затрудняется тем фактом, что сочетанное применение агонистов релизинг-гормонов и медроксипрогестерона не сопровождается уменьшением объема матки и миоматозного узла.

В своих исследованиях Kawaguchi [2, 5] с коллегами установили зависимость между менструальным циклом и митозами в маточных лейомиомах. Количественный подсчет митозов (на 100 полей зрения) был исследован в 181 лейомиоме. В лейомиомах митотический уровень в лютеиновую фазу цикла составил 12,7 митозов, что было значительно выше, чем в фолликулярную фазу цикла (3,8 митозов). Во время менструации частота митозов составила 8,3.

Вторым этапом исследования явилось установление корреляционных связей между возрастом пациенток и количеством митозов. Женщины в возрасте 30-34 лет имели 1,9 митозов (исследования лейомиом проводились в фолликулярную фазу). В возрасте 50-54 лет количество митозов составляло 4,6, даже несмотря на то, что уровень прогестерона в этом возрасте был снижен.

Таким образом, анализ возрастного фактора показал, что максимальное число митозов приходится не на репродуктивный возраст, а на женщин в перименопаузе, несмотря на общее понижение гормонального фона [2].

Проведено несколько клинических и лабораторных исследований, подтверждающих значение прогестерона в развитии миомы матки.

Пролиферативная активность миомы у женщин, не принимающих заместительную гормональную терапию или только эстрогенные препараты значительно ниже, чем пролиферативная активность у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию комбинарованными эстроген-гестагенными препаратами [6].

Исследование ультраструктурных особенностей культивированных гладкомышечных клеток из миомы и нормального миометрия в среде, содержащей эстрогены и прогестерон, обнаружило проявление большей клеточной активности (повышение числа миофиламентов), чем клеток, росших в среде содержащей только эстрогены или клетки контрольной группы [2].

Сочетанная заместительная терапия эстрогенами и прогестероном в постменопаузе усиливает пролиферативные процессы в миоме, тогда как при введении только эстрогенов показатель пролиферации сопоставим с таковым у не леченных женщин в постменопаузе [6].

Антагонисты прогестерона индуцируют аменорею и значительно уменьшают объем матки при сохранении концентрации эстрадиола на уровне ранней фолликулярной фазы [5].

Анализ маточных образцов в трех группах женщин, у которых была произведена гистерэктомия, показал зависимость между использованием синтетических прогестинов и возрастанием митотической активности в лейомиомах [7, 8].

В данном исследовании было выделено три группы пациенток: 14 женщин принимали медроксипрогестерона ацетат до операции (т.е. только гестагены), 14

женщин принимали эстрогены и прогестин, 14 женщин не принимали гормональных препаратов вообще (контрольная группа).

Уровни митозов в подсчете на 100 полей зрения в трех группах составили: только гестагены - 6 митозов на 100, эстрогены и гестагены - 2 митоза, контрольная группа - 1,6 митозов.

Таким образом, максимальная пролиферативная активность в лейомиомах была обнаружена при приеме гестагенных препаратов.

В другом развернутом рандомизированном клиническом исследовании, при обследовании 50 женщин в течение года, леченных по схемам: лейпролид (3,75 мг каждые 28 дней в/м) плюс эстроген-прогестин или лейпролид в той же дозе плюс высокая доза прогестина (10 мг норэтиндрона ежедневно) был установлен эффект гестагенов на регрессию миоматозных узлов. Первые 12 недель вводили только агонист гонадотропного рилизинг-гормона, затем присоединяли стероидную терапию. Объем матки после первых 12 нед. уменьшился до 64% в обеих группах, а к концу исследования (через 12 месяцев) объем матки у женщин 1-й группы составлял в среднем 75% от первоначального, а у женщин 2-й группы 92%.

Таким образом, наблюдался реверсивный дозозависимый эффект гестагенов на лечебное действие агониста рилизинг-гормона [6].

В практике нашего онкогинекологического отделения ГКБ №40 г. Москвы также встречались клинические случаи, подтверждающие участие гестагенов в росте миоматозных узлов.

За 1999 г. обратили на себя внимание 10 пациенток в возрасте перименопаузы (46-52 года), поступившие в отделение с диагнозом "миома матки, быстрый рост в перименопаузе, гиперпластический процесс эндометрия в анамнезе".

У 7 пациенток была диагностирована железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, у 3 - соответственно дисплазия эндометрия I и II стадии. Размеры матки на момент исследования составили от 8 до 11 недель эквивалентных сроку беременности.

Диагноз был поставлен на основании данных анамнеза и ультразвукового исследования, а также гистологического исследования состояния эндометрия. Морфологическое заключение гиперпластического процесса было получено путем отдельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии.

Из анамнеза известно, что всем больным в течение 6 месяцев был проведен курс гестагенотерапии (норколут по 10 мг с 5 по 25 день менструального цикла или 17-ОПК в дозе 500 мг 2 раза в неделю) в условиях женской консультации.

При поступлении в стационар с помощью ультразвукового исследования проводилась оценка состояния миоматозных узлов. В результате наблюдения было объективно отмечено увеличение объема матки на 40-65% по сравнению с размерами до проведения гестагенотерапии.

Приводим один из наглядных клинических случаев.

Больная Ж., 48 лет.

История болезни № 1127.

Поступила в отделение с диагнозом "Миома матки с субмукозным расположением одного из узлов".

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка состояла на диспансерном учете по поводу миомы размерами 5-6 недель с 1994 года. С 1998 года изменение менструального цикла по типу гиперполименореи, размеры миоматозного узла по данным УЗИ составили 5-6 недель. В 1998 произведено отдельное диагностическое выскабливание по поводу менометроррагии. При гистологическом

исследовании обнаружена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. В последующем принимала 17-ОПК в дозе 500 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. В 1999 году произведено повторное отдельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Обнаружена миома матки с субмукозным расположением узла.

24.01.1999 года произведена лапаротомия. При ревизии: тело матки увеличено до 11-недельного срока беременности за счет миоматозных узлов диаметром 4-6 см, придатки с обеих сторон визуально кистозно изменены.

Произведена операция экстирпации матки с придатками.

Макропрепарат представлен маткой с придатками, на разрезе полость матки деформирована миоматозными узлами, один из которых, диаметром 5 см, имел интерстициально-субмукозную локализацию.

Морфологически обнаружены узлы лейомиомы с циркуляторными расстройствами и очаговой клеточной пролиферацией, в эндометрии атрофия и изъязвление над миоматозным узлом, в трубах - хроническое воспаление, в яичниках - кистозно-атрезированные фолликулы.

Данное клиническое наблюдение показывает возможность истинного роста миоматозного узла на фоне проводимой терапии гестагенными препаратами и требует от врача женской консультации перед назначением какого-либо гормонального препарата всестороннего обследования пациентки в периоде перименопаузы.

Таким образом, можно сделать вывод, что развитие и рост миомы включает в себя многошаговую схему с ролью не только эстрогенов, но и прогестерона, как стимулятора роста опухоли. Представленные данные позволяют предполагать, что прогес-

терон является половым гормоном, модулирующим митотическую активность в миометрии и миоматозных узлах. Клинические исследования с агонистами релизинг-гормонов и заместительной терапией половыми гормонами показывают способность прогестинов стимулировать рост миомы, несмотря на наличие гипоестрогенного гормонального фона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савицкий Г. А. Миома матки проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – С. 235.
2. Kawaguchi K., Fujii S, Konishi I. et al: Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - Vol.160.-P.637-641.
3. Rein M. S., Nowak R. A. Biology of uterine myomas and myometrium in vitro: Seminars in reproductive endocrinology // Now.- 1992. – Vol. 10, N4. – P. 310-317.
4. Murphy A. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486 // J. of Clinical endocrinology and metabolism. - 1993. - Vol.76. - P. 513-517.
5. Nowak R. A. Fibroids-pathophysiology and medical treatment // B. C. Obstet. and Gyn. - Vol. 13, N 2. – P. 224-238.
6. Rein M.S., Barbieri R. L., Freedman A. J. Progesterone: a critical role in the pathogen-

esis of uterine myomas // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1995. – Vol. 172, N 1. - P.14-18.

7. Barbieri R. L., Andersen. J. Uterine leiomyomas: the somatic mutation theory: Seminars in reproductive endocrinology. // Now, -1992. - Vol 10, N4. – P. 301-309.
8. Tilman A. Smooth muscle neoplasms of the uterus // Curr Opin Gynecol. - 1997. - Vol. 9, N1.- P.48-51.
9. Viville B.: Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomas and adjacent myometrium // Hum Reprod. - 1997. - Vol.12, N4. - P.815-22.
10. Wolanska M. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumor growth // Mol Cell Biochem. - 1998. - Vol.189, N1-2. -P. 145-52.

A POSSIBLE ROLE OF PROGESTINS IN FIBROIDS GROWTH STIMULATION

I.S. Sidorova, A.B.Repin, O.V.Ryzhova

Uterine fibroids is a hormone-dependent tumor. Estrogens are considered traditionally as a main stimulator of fibroids growth. However, there are many investigations which show not only estrogens but also gestagens can stimulates cell proliferation in fibroids. Progesterone modulates a mitotic activity in myometrium and fibroids nodes. Randomized clinical studies with agonists of releasing-hormone and hormone-replacement treatment demonstrates an ability of progestins to stimulate fibroids growth in spite of hypoeutrogenic background.