

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Изучены клиничко-морфологические особенности лейомиомы матки средних и больших размеров у женщин перименопаузального возраста. Установлено, что для пациенток с лейомиомами матки перименопаузального возраста характерны гиперэстрогения и повышенное содержание уровня β -эстрадиола в доминантных узлах. Причем высокие уровень глобулинсвязывающего гормона в локальном кровотоке и индекс экспрессии α -рецепторов к эстрогену могут быть ассоциированы с быстрым ростом лейомиоматозных узлов.

Ключевые слова: лейомиома матки перименопаузального возраста, оценка кровотока, эстрогения, α -рецепторы к эстрогену.

Согласно данным мировой статистики, около 30 % женщин подвергаются хирургическим вмешательствам на половых органах [1], причем первое место занимают операции по поводу лейомиомы матки [2–4]. 95 % всех оперативных вмешательств приходится на радикальные операции — надвлагалищную ампутацию и экстирпацию матки [5, 6]. За последние годы накоплены данные о ряде отрицательных последствий удаления матки [7–9]. Так, у 20–30 % женщин появляются психоэмоциональные расстройства и изменения нейроэндокринной системы нарушения уродинамики, которые в значительной степени ухудшают качество их жизни [10, 11]. В связи с этим требуется оптимизация диагностики, разработка критериев роста лейомиомы матки в пре- и менопаузальных периодах, а также определение четких показаний к поэтапному ведению больных с лейомиомой матки данного возраста.

Цель работы — изучение клиничко-морфологических особенностей матки средних и больших размеров у женщин перименопаузального возраста.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 25 больных перименопаузального возраста (основная группа) с лейомиомой матки средних и больших размеров. Все пациентки были распределены на две подгруппы: А1 — 18 больных миомой матки с медленным ростом, А2 — 7 больных миомой матки с быстрым ростом. Группа сравнения, куда вошла 41 пациентка репродуктивного возраста с данной патологией, также была разделена на две подгруппы: Б1 и Б2.

В обеих группах больным проводили ультразвунографическое исследование органов малого таза с применением импульсно-волновой доплерометрии

сосудов матки и миоматозных узлов в режиме 3D и 4D на аппарате General Electric Voluson-730 Expert (США) по общепринятым методикам трансабдоминального и трансвагинального исследования. Использовали конвексные датчики с частотами 3,5–6,0 МГц и внутриматочные — с частотами 6,0–9,0 МГц. Определяли их анатомическую локализацию, средний диаметр миоматозных узлов; для артериальных и венозных сосудов узла оценивали индекс резистентности (ИР). В группе сравнения исследование проводили в пролиферативную фазу цикла.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли стандартными методами с помощью пакета Statistica 6.0 с использованием статистического критерия Манна-Уитни.

Половые гормоны в периферической крови и крови лейомиоматозных узлов определяли методом иммуохемилюминесцентного анализа на реактивах производства компании DPC на автоматическом анализаторе IMMULITE-2000.

Операционный материал (удаленные миоматозные узлы, близлежащий миометрий в зоне миомэктомии) перед помещением в фиксатор (10 %-й формалин на фосфатном буфере при pH = 7,2–7,4) надрезали через каждые 4–5 мм, чтобы обеспечить проникновение в ткань формалина. Через 5–8 часов после забора материала и доставки его в лабораторию вырезали два кусочка толщиной 2–3 мм из центра и из периферических отделов узла и близлежащего миометрия. Общая продолжительность фиксации была не более 18–24 часов. Проводку и заливку материала в парафин проводили по общепринятым методам.

С парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4 мкм. С целью проведения обзорной микроскопии материала применяли окраску гематоксилином и эозином, для определения соединительной

Таблица 1

Показатель индекса резистентности ($M \pm \sigma$) у женщин перименопаузального и репродуктивного возраста с лейомиомами матки в доминантных узлах

Индекс резистентности в доминантных узлах с медленным ростом		Индекс резистентности в доминантных узлах с быстрым ростом	
Репродуктивный возраст (n = 14)	Перименопаузальный возраст (n = 18)	Репродуктивный возраст (n = 27)	Перименопаузальный возраст (n = 7)
0,53 $\pm$ 0,1	0,48 $\pm$ 0,7	0,56 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,8

Таблица 2

Уровень гормонов в периферической крови и доминантных узлах (нмоль/л; $M \pm \sigma$) у пациенток перименопаузального возраста с медленным ростом лейомиоматозных узлов

Уровень прогестерона		Уровень эстрогена		Уровень глобулинсвязывающего гормона	
Периферическая кровь (n = 8)	Доминантные узлы (n = 15)	Периферическая кровь (n = 8)	Доминантные узлы (n = 15)	Периферическая кровь (n = 8)	Доминантные узлы (n = 15)
4,0 $\pm$ 1,6	4,24 $\pm$ 1,5	336,7 $\pm$ 59,1	268,2 $\pm$ 73,1	107,5 $\pm$ 36,28	68,1 $\pm$ 18,4

ткани — окраску пикрофуксином по Ван-Гизону. Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах с применением стрептавидин-биотинового метода. В качестве первичных антител использовали мышиные моноклональные антитела к α -рецепторам к эстрогену (клон 1D5, DAKO, Дания). Применяли систему детекции LSAB2 (DAKO, Дания), хромогеном являлся диаминобензидин. Моноклональные антитела, предназначенные для работы на парафиновых срезах, имели маркировку RTU (ready to use) — готовые к использованию без предварительного разведения. Срезы помещали на предметные адгезивные стекла Polysine (Menzel, Германия). Антигены демаскировали путем кипячения на водяной бане в течение одного часа при использовании цитратного буфера (pH = 6,0). После иммуногистохимической реакции препараты докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 секунд. Затем препараты дегидратировали в спиртах, осветляли в двух объемахксилола и заключали в монтирующую среду (Shandon Mount, США) под покровное стекло. Индекс экспрессии рецепторов к эстрогену определяли как процент позитивно меченных ядер гладкомышечных клеток в исследуемом материале, при подсчете не менее чем 1000 клеток. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли с использованием микроскопа Axioskop 40 и цифровой камеры AxioCam MRC5 с программой компьютерной обработки изображений AxioVision 4.6.3 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение

Анализ клинической симптоматики показал, что в группе А ведущими симптомами являлись меноррагии (44,0 %), сочетание болевого синдрома с маточными кровотечениями (28,0 %) и нарушение функции соседних органов (16,0 %); три (12,0 %) пациентки не предъявляли жалоб. В группе Б доминировали жалобы на отсутствие беременности при регулярной половой жизни без использования контрацепции (31,0 %). По нашим данным, срок заболевания миомой матки в группе А составил $23 \pm 0,7$ месяцев, в группе Б — $16,7 \pm 0,5$ месяцев. В обеих группах для оценки локализации, размеров и типа узлов было проведено исследование органов малого таза с определением ИР в сосудах миоматозных узлов. Наиболее

частая локализация миоматозных узлов, по данным УЗИ, в группе А отмечалась в передней стенке (20 %), по задней стенке (24 %) и в дне (56 %) матки. В группе Б миоматозные узлы чаще локализовались в теле (73,9 %) и дне (16,8 %) матки; наблюдались перешеечная локализация (7,2 %) и шеечный рост (2,1 %) узлов.

Тип роста доминантных узлов в основной группе был интерстициально-субмукозный (64,0 %), интерстициально-субсерозный (20,0 %) и субсерозный (16,0 %). В группе сравнения преобладал субсерозный рост (68,1 %) опухолей матки. Комбинированный рост зарегистрирован в 15,1 % случаев, интерстициальный — в 12,1 %, субмукозные узлы встречались в 4,7 % случаев.

Гистологическое исследование эндометрия показало, что гиперпластические процессы эндометрия в виде простой железистой гиперплазии и полипов эндометрия отмечались у большинства (64,0 %) пациенток основной группы, нежели в группе (3,5 %).

Морфологическое исследование удаленных узлов выявило преобладание простой лейомиомы как в основной группе (n = 20), так и в группе сравнения (n = 37). Простая лейомиома была построена из разнонаправленных пучков гладкомышечных клеток, хаотично расположенных в строме. Миоциты имели вытянутую форму, средние размеры клеток и небольшие вытянутые ядра палочковидной формы. Фигуры митоза в большинстве образцов не определялись. В трех случаях было зарегистрировано наличие единичных митотических фигур — 1 — 2 на 50 полей зрения при большом увеличении микроскопа (объектив $\times 40$). Строма насчитывала небольшое количество сосудов, имевших преимущественно синусоидный тип строения, часто со склерозированными стенками. В толще крупных узлов с размерами, как правило, 5 см и более и вторичными дистрофическими изменениями, имевшими характер миксоматоза и (или) гиалиноза, в трех случаях выявлены фокусы некроза.

По данным УЗИ, средние размеры доминантного узла у женщин перименопаузального возраста с миомой матки средних и больших размеров находились в пределах от 46 до 68 мм ($m = 44,6 \pm 22,2$ мм), у женщин репродуктивного возраста — от 43 до 71 мм ($m = 60,1 \pm 26,7$ мм).

Для определения возможных патогенетических механизмов роста лейомиомы матки у женщин пери-

Уровень гормонов в периферической крови и доминантных узлах (нмоль/л; $M \pm \sigma$) у пациенток перименопаузального возраста с быстрым ростом лейомиоматозных узлов

Таблица 3

Уровень прогестерона		Уровень эстрогена		Уровень глобулинсвязывающего гормона	
Периферическая кровь (n=5)	Доминантные узлы (n=6)	Периферическая кровь (n=5)	Доминантные узлы (n=6)	Периферическая кровь (n=5)	Доминантные узлы (n=6)
2,8±1,5	3,1±0,89	342,7±190,4	304,7±34,7	78,6±47,4	95,3±38,5

Уровень половых гормонов (нмоль/л; $M \pm \sigma$) в лейомиоматозных узлах у женщин репродуктивного возраста

Таблица 4

Лейомиома матки с медленным ростом узла (n = 14)		Лейомиома матки с быстрым ростом узла (n = 27)	
Нормопрогестеронемия	Нормоэстрогенемия	Гиперэстрогенемия	Гиперпрогестеронемия
1,69±0,18	234,7±26,9	2013,2±1281,9	18,7±2,64

менопаузального возраста исследовали ИР в кровотоке миоматозных узлов в обеих группах. Оказалось, что в группе сравнения ИР при лейомиоме с быстрым ростом составил $0,57 \pm 0,8$, с медленным — $0,53 \pm 0,1$. В основной группе не обнаружено достоверной разницы в показателе ИР в подгруппах: $0,49 \pm 0,8$; $p < 0,05$ (табл. 1). Таким образом, кровоток в лейомиоматозных узлах у женщин перименопаузального возраста соответствует аналогичным показателям у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки с медленным ростом узлов.

При изучении уровня показателей гормонов в периферической крови в группе Б достоверных различий не обнаружено, в то время как в группе А было отмечено повышение уровня β -эстрадиола (в А1 $336,7 \pm 59,1$ нмоль/л; в А2 $342,7 \pm 190,4$ нмоль/л). Зарегистрировано повышение уровня глобулинсвязывающего гормона в группе А1 по сравнению с группой А2 в 1,4 раза ($107,5 \pm 36,2$ и $78,6 \pm 47,4$ нмоль/л соответственно), однако разница показателей была недостоверна: $p > 0,05$ (табл. 2). На основании полученных данных мы полагаем, что у женщин перименопаузального возраста с миомами матки средних и больших размеров имеет место относительная гиперэстрогенемия в периферической крови.

Показатели уровня прогестерона в периферической крови в обеих подгруппах находились в пределах нормы.

Определенный интерес вызвало изучение уровня гормональной насыщенности в миоматозных узлах. Так, в основной группе в доминантных узлах было отмечено повышение уровня β -эстрадиола в обеих подгруппах: в А1 $268,2 \pm 73,1$ нмоль/л, в А2 $304,7 \pm 34,7$ нмоль/л (табл. 2, 3).

Содержание уровня глобулинсвязывающего гормона в подгруппе с быстрым ростом узлов было в 1,4 раза выше по сравнению с подгруппой с медленным ростом узлов (в А1 $68,1 \pm 18,4$ нмоль/л, в А2 $95,3$ нмоль/л).

В подгруппе Б1 имело место повышение уровня прогестерона в 85,2 % случаев ($m = 18,7 \pm 2,6$ нмоль/л), в 14,8 % — повышение уровня β -эстрадиола ($m = 2013,2 \pm 1281,9$ нмоль/л). В подгруппе Б2 уровень половых гормонов находился в пределах нормы: β -эстрадиол $234,7 \pm 26,9$ нмоль/л, прогестерон $1,6 \pm 0,1$ нмоль/л (табл. 4).

При оценке экспрессии α -рецепторов к эстрогену выявляли достоверно более высокий уровень экспрес-

сии в ткани лейомиоматозных узлов, чем в окружающем миометрии в группе с быстрым и медленным ростом ($p < 0,001$). Позитивно меченные клетки были либо равномерно распределены во всех полях зрения, либо формировали участки скопления, имевших тенденцию к расположению вокруг сосудов. В основной группе наблюдали тенденцию к более высокому индексу экспрессии α -рецепторов к эстрогену при лейомиомах с быстрым ростом по сравнению с группой с медленным ростом, однако в силу критически низкого значения выборки (7 случаев с быстрым ростом) оценка значимых различий не проводилась. Достоверно уровень экспрессии α -рецепторов к эстрогену в лейомиоматозных узлах в исследуемой группе от группы сравнения не отличался ($p = 0,23$).

Выводы

1. Для симптомокомплекса пациенток перименопаузального возраста с лейомиомой матки средних и больших размеров характерно наличие менометроррагий в сочетании с болевым синдромом.
2. Уровень кровотока в миоматозных узлах пациенток перименопаузального возраста с лейомиомой матки средних и больших размеров соответствует таковому у пациенток репродуктивного возраста с медленным ростом узлов лейомиомы матки.
3. Для пациенток с лейомиомами матки перименопаузального возраста характерны гиперэстрогенемия и повышенное содержание уровня β -эстрадиола в доминантных узлах при высокой концентрации α -рецепторов к эстрогену.
4. Быстрый рост лейомиоматозных узлов у пациенток перименопаузального возраста ассоциирован с высоким уровнем глобулинсвязывающего гормона в локальном кровотоке и более высокими индексами экспрессии α -рецепторов к эстрогену.

Библиографический список

1. Rizvi, J. H. Women's health in developing countries / J. H. Rizvi, N. F. Zuberi // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 907—922.
2. Адамян, Л. В. Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении больных с лейомиомой матки / Л. В. Адамян, К. Д. Муратов // Проблемы репродукции. — 2005. — № 1. — С. 43—46.

3. Осипов, В. А. Дифференциальный подход к лапароскопической гистерэктомии при лечении доброкачественных заболеваний матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Осипов. — М., 2005. — 24 с.
 4. Socioeconomic indicators and hysterectomy status in the United States, 2004 / E. A. Erekson [et al.] // The Journal of reproductive medicine. — 2009. — Vol. 54, № 9. — P. 553—558.
 5. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease / T. E. Nieboer [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. — 2009. — Vol. 8, № 3. — CD00367.
 6. Smith, A. L. Robotic radical hysterectomy. A literature review / A. L. Smith, R. Pareja, P. T. Ramirez // Minerva ginecologica. — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 339—346.
 7. Долецкая, Д. В. Оценка качества жизни у больных лейомиомой матки после различных видов хирургического лечения / Д. В. Долецкая, М. А. Ботвин // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 1. — С. 10—12.
 8. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 5—9.
 9. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy / R. Garry [et al.] // Health technology assessment. — 2004. — Vol. 8, № 26. — P. 1—154.
 10. Гурьев, Т. Д. Сочетание лейомиомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. Д. Гурьев. — М., 2005. — 47 с.
 11. Pauls, R. N. Impact of gynecological surgery on female sexual function / R. N. Pauls // International journal of impotence research. — 2010. — Vol. 22, № 2. — P. 105—114.
- ВЕСЕЛОВА Юлия Игоревна**, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Омской государственной медицинской академии.
- БАРИНОВ Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Омской государственной медицинской академии.
- МОЗГОВОЙ Сергей Игоревич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии Омской государственной медицинской академии.
- ВАСИЛЕНКО Людмила Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Медико-санитарной части № 9.
- Адрес для переписки: 644099, г. Омск-99, ул. Партизанская, 20.
- Статья поступила в редакцию 01.09.2010 г.**
- © Ю. И. Веселова, С. В. Барин, С. И. Мозговой, Л. Н. Василенко

Книжная полка

Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / ред.: Г. Т. Сухих, В. Н. Серов. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 312 с. — (Библиотека врача-специалиста).

Рекомендации по использованию лекарственных средств даны в соответствии с нозологической формой Международной классификации болезней. В описаниях лекарственных средств представлена информация о влиянии их на плод с оценкой степени риска в случае назначения лекарственного средства во время беременности. Также приведены сведения о применении лекарственных препаратов в период кормления грудью и лекарственном взаимодействии с другими препаратами. Книга предназначена как акушерам-гинекологам, так и неонатологам, анестезиологам-реаниматологам, работающим в родильных домах и гинекологических стационарах.

Манухин, И. Б. Здоровье женщины в климактерии : рук. для врачей / И. Б. Манухин, В. Г. Тактаров, С. В. Шмелева. — М. : ЛИТТЕРРА, 2010. — 243 с. : ил. — (Серия «Практические руководства»).

В руководстве представлены современные данные о демографии в России и мире. Рассмотрены факторы, влияющие на качество жизни женщин в климактерии: урогенитальные нарушения, сексуальные расстройства, остеопороз, остеопения, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. Проблема климактерия привлекает внимание не только гинекологов, но и урологов, кардиологов и врачей других специальностей. Это связано с системными осложнениями дефицита эстрогенов в результате постепенного прекращения гормональной функции яичников. Руководство предназначено для гинекологов, урологов, кардиологов, врачей других специальностей, а также ординаторов, студентов высших учебных медицинских заведений.

Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский [и др.]. — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 320 с. : ил.

Книга посвящена хирургическому лечению различных гинекологических заболеваний. Представлена анатомия женских половых органов, передней брюшной стенки, тазового дна. Особое внимание уделено определению показаний к операции, принципам выбора доступа, объема хирургического вмешательства, классическим, инновационным хирургическим технологиям, профилактике интра- и послеоперационных осложнений. Предназначена для врачей акушеров-гинекологов, урологов, проктологов, а также для студентов старших курсов медицинских институтов.