

© Е. О. Сазонова, М. М. Высоцкий,
Л. Р. Гараева

Московский государственный медико-
стоматологический университет

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОК С СИМПТОМНОЙ МИОМОЙ МАТКИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

УДК: 618.14-006.36+618.19-006]-07

■ Изучены особенности метаболизма эстрогенов у 52 пациенток (38–50 лет), перенесших лапароскопическую гистерэктомию по поводу симптомной миомы матки. Отклонения от нормального значения соотношения исследуемых метаболитов эстрогенов в моче (2-ОН Е1/16-ОН Е1 менее 2) выявлены у 49 (94,2%) больных. При этом установлена корреляционная зависимость содержания метаболитов эстрогенов от размера миомы матки, а также сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия и аденомиозом. У 44 (84,6%) больных с симптомной миомой матки и диффузной ФКМ коэффициент соотношения 2-ОН Е1/16-ОН Е1 был менее 1,5.

■ **Ключевые слова:** женщины; миома матки; эстрогены; молочных желез болезни; мастопатия фиброзно-кистозная.

Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать в совокупности патогенез мастопатии и гиперпластических заболеваний матки [2, 7]. Выяснению роли метаболитов эстрогенов в этиологии пролиферативных заболеваний молочной железы, так же как и миомы матки, посвящен целый ряд исследований [3, 4, 1]. Согласно современным представлениям, основным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей к патологическому росту, является нарушение баланса метаболитов эстрогенов: 2-гидроксиэстрона (2-ОН Е1) и 16а-гидроксиэстрона (16-ОН Е1), имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации. 2ОНЕ1 не влияет на пролиферацию клеток, в то время как 16-а-ОНЕ1 стимулирует рост клеток и является агонистом эстрогенов. При этом при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдается тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования.

Несомненный интерес представляют обобщенные сведения об особенностях метаболизма эстрогенов у женщин с симптомной миомой матки, явившейся показанием для проведения гистерэктомии, и доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболизма эстрогенов (2-гидроксиэстрона, 16а-гидроксиэстрона, уровня соотношения 2-гидроксиэстрон/16а-гидроксиэстрон в моче) у пациенток с симптомной миомой матки, явившейся показанием для проведения лапароскопической гистерэктомии (ЛГ), и диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (ДФКМ).

Материалы и методы исследования

Особенности метаболизма эстрогенов изучены у 52 пациенток с симптомной миомой матки, подвергшихся ЛГ в позднем репродуктивном возрасте (1-я клиническая группа) и в пременопаузе (2-я клиническая группа), а также у 20 практически здоровых женщин контрольной группы. Возраст женщин на момент проведения исследования в 1-й группе варьировался от 38 до 44 лет, во 2-й группе — от 45 до 50 лет, в группе контроля — от 38 до 48 лет.

В исследование были включены больные с размером миомы матки, превышающим 8 недель беременности. Среди показаний к ЛГ преобладали различные нарушения менструального цикла, приводящие к анемии, и миома матки больших размеров с нарушением функции тазовых органов. Величина миомы матки и сочетанная патология матки у пациенток обеих клинических групп представлены в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, среди пациенток основных групп, у 15 (28,8%) величина миомы матки соответствовала 8–10-недельному сроку беременности (у 11 имело место сочетание с гиперплазией эндометрия, у 3 —

Таблица 1

Распределение пациенток клинических групп по величине миомы матки и сочетанной патологии матки

Размер миомы матки	Патология матки						Всего
	Миома матки		ММ + ГЭ		ММ+ГЭ+А		
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
8–10 н. б.	-	1	3	8	-	3	15
10–12 н. б.	11	3	-	-	2	5	21
> 12 н. б.	12	4	-	-	-	-	16
всего	31	11	10	52			
ММ — миома матки; ГЭ — гиперплазия эндометрия; А — аденомиоз							

ММ — миома матки; ГЭ — гиперплазия эндометрия; А — аденомиоз

с гиперплазией эндометрия и аденомиозом). У 21 (40,4%) больной величина миомы матки составила 10–12 недель беременности, лишь у трети имелось сочетание с гиперплазией эндометрия и аденомиозом. У 16 (30,8%) пациенток размер миомы матки превышал 12 недель беременности, при этом ни в одном наблюдении не выявлено сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия и аденомиозом.

У 44 (84,6%) пациенток обеих клинических групп при комплексном обследовании молочных желез, включающем осмотр, пальпацию, маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ), была диагностирована диффузная ФКМ (ДФКМ). Нормальное состояние молочных желез установлено только у 8 (15,4%) из 52 женщин с симптомной миомой матки.

Для количественного определения метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксистерон, 16а-гидроксистерон, соотношения 2-гидроксистерон/16а-гидроксистерон) в настоящей работе был использован набор ESTRAMET 2/16 ELISA.

Результаты исследования и их обсуждение

За последние годы внимание многих исследователей приковано к изучению частоты сочетаний заболеваний молочных желез и гениталий. При этом было установлено, что наиболее часто различная патология молочных желез выявляется у больных миомой матки и составляет, по различным данным, 69–90% наблюдений [2, 5]. Известно, что значительную роль в развитии гормональнозависимых заболеваний у женщин, в том числе мастопатии и миомы матки играют особенности метаболизма эстрогенов [7, 3].

Концентрация 2-гидроксистерона и 16а-гидроксистерона в моче очень вариабельна, для женщин позднего репродуктивного возраста и пременопаузы нормальные значения этих метаболитов составляют от 4 до 100 мг/мл и от 2,0 до 40 нг/мл соответственно. Как и в исследованиях многих авторов, в нашей работе у всех пациенток клинических групп и практически здоровых женщин содержание обоих метаболитов в моче находилось в пределах нормы.

Так, у больных с миомой матки позднего репродуктивного возраста уровень 2-гидроксистерона в моче составлял от 6,07 нг/мл до 35,5 нг/мл (в среднем 16,89 нг/мл), у пациенток, находящихся в пременопаузе, — от 4,24 нг/мл до 33,11 нг/мл (в среднем 15,96 нг/мл), в группе контроля — от 6,93 нг/мл до 36,47 нг/мл (в среднем 21,73 нг/мл).

Показатели содержания 16 а — гидроксистерона в моче варьировались у больных с симптомной миомой матки позднего репродуктивного возраста от 5,07 нг/мл до 23,14 нг/мл (в среднем 17,39 нг/мл), у пациенток в пременопаузе — от 3,87 до 18,64 (в среднем 12,15 нг/мл), в контрольной группе — от 2,77 нг/мл до 19,03 нг/мл (в среднем 9,34 нг/мл).

Однако принципиальное значение для развития пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы имеют не абсолютные значения содержания метаболитов эстрогенов, а уровень их соотношения. В настоящее время считается доказанным, что поддержание нормального гормонального баланса у женщин возможно лишь при условии, если концентрация 2-ОН Е1 превышает уровень 16-ОН Е1 как минимум в 2 раза [4, 1]. Следует подчеркнуть, что соотношение 2-ОН Е1/16-ОН Е1, равное или больше 2, среди пациенток с симптомной миомой матки позднего репродуктивного возраста не было отмечено ни в одном наблюдении, а среди больных пременопаузального возраста констатировано лишь в 3 (12,5%) из 24 наблюдений.

Уровень соотношения 2-гидроксистерон/16а-гидроксистерон в моче находился в пределах: у пациенток с симптомной миомой матки позднего репродуктивного возраста — от 0,33 до 1,39; у больных с симптомной миомой матки в пременопаузе — от 0,67 до 2,30; у практически здоровых женщин — от 1,87 до 5,24.

Средний уровень соотношения 2-гидроксистерон/16а-гидроксистерон в моче у пациенток с симптомной миомой матки и у женщин в контрольной группе представлено на рисунке 1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, среднее значение соотношения 2-ОН-Е1/16-ОН-Е1 у женщин контрольной группы состави-

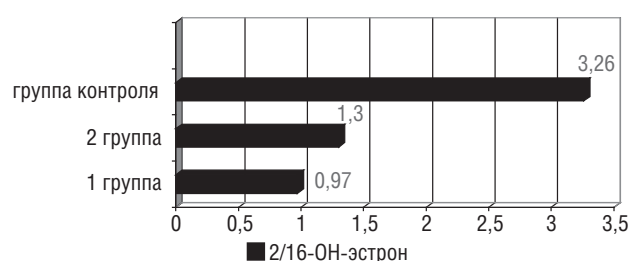


Рис. 1. Средний уровень соотношения 2-гидроксиэстрон/16-гидроксиэстрон в моче у женщин основных и контрольной групп

ло 3,26. Среди пациенток с симптомной миомой матки пременопаузального возраста средний уровень метаболитов эстрогенов оказался равным 1,3, что в среднем в 2,5 раза ниже, чем у женщин контрольной группы. У больных с симптомной миомой матки позднего репродуктивного возраста коэффициент соотношения 2-ОН Е1/16 ОН Е1 оказался более чем в 3 раза ниже, чем у практически здоровых женщин, и составил 0,97.

Далее мы проанализировали уровень соотношения метаболитов эстрогенов в моче у больных основных клинических групп при различных размерах миомы матки, сочетании миомы матки с аденомиозом и гиперпластическими процессами в эндометрии.

Уровень соотношения 2-гидроксиэстрон/16-гидроксиэстрон в моче у пациенток обеих клинических групп при различных размерах миомы матки представлен на рисунке 2.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, при размере миомы матки, соответствующем 8–10 неделям беременности, у 10 (66,7%) из 15 пациенток коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов в моче 2-ОН Е1/16 ОН Е1 находился в пределах от 1,0 до 1,5. У 4 (26,7%) больных с данным размером матки этот показатель оказался менее 1. Среди них во всех наблюдениях констатируется сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия (у 1 также с аденомиозом). У 1 (6,7%) пациентки с наличием только миомы матки, соответствующей 8–10 неделям беременности, содержание 2-ОН Е1 превышало 16 ОН Е1 более чем в 2 раза.

При величине миомы матки, соответствующей 10–12-недельному сроку беременности, у 9 (42,9%) из 21 больной с данным размером миомы матки коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов оказался меньше 1, у 6 из них отмечено сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия и аденомиозом. У 10 (47,6%) из 21 пациентки уровень соотношения метаболитов эстрогенов составлял от 1,0 до 1,5. При этом только у одной из них имело место сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия. У двух дру-

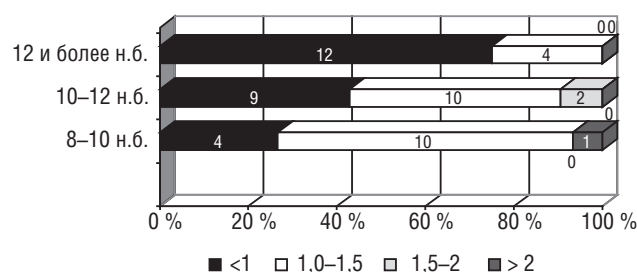


Рис. 2. Уровень соотношения 2-гидроксиэстрон/16-гидроксиэстрон в моче у женщин основных групп при различных размерах миомы матки

гих пациенток (9,5%) с наличием только миомы матки, соответствующей 10–12 неделям беременности, коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов находился в пределах 1,5–2.

Из 16 больных с размером миомы матки, превышающим 12 недель беременности, у 12 (75,0%) уровень соотношения 2-ОН Е1/16 ОН Е1 был менее 1,0. У 4 (25,0%) других этот показатель варьировался от 1,0 до 1,5. Как было отмечено выше, у пациенток с данной величиной миомы матки не было сочетаний миомы матки с гиперплазией эндометрия и аденомиозом.

Следует подчеркнуть, что уровень соотношения исследуемых метаболитов в моче у пациенток с определенным размером миомы матки в позднем репродуктивном возрасте и в пременопаузе был сопоставим и не имел принципиальных отличий.

Кроме того, оказались идентичными значения соотношения 2-ОН Е1/16-ОН Е1 среди больных обеих клинических групп при наличии миомы матки и гиперплазии эндометрия, а также сочетании с гиперплазией эндометрия и аденомиозом.

Особый интерес представила оценка состояния молочных желез у женщин основных групп в зависимости от показателей метаболизма эстрогенов в моче. Состояние молочных желез у женщин с симптомной миомой матки при различных значениях уровня соотношения 2-гидроксиэстрон/16-гидроксиэстрон в моче представлены в таблице 2.

Как демонстрируют данные, представленные в таблице 2, при соотношении метаболитов эстрогенов более 1,5 у всех 3 женщин констатируется отсутствие изменений в молочных железах. При колебании данного показателя в пределах 1,0–1,5 патология молочных желез отсутствовала у 5 (20,8%) из 24 пациенток. При соотношении 2-ОН-Е1/16-ОН-Е1 менее 1 ДФКМ диагностирована у всех 25 больных.

Таким образом, соотношение 2-гидроксиэстрон/16-гидроксиэстрон менее 2 выявлено у 49 (94,2%) из 52 пациенток с симптомной миомой матки, явившейся показанием для проведения гистерэктомии. При этом установлена корреляционная зависимость

Таблица 2

Состояние молочных желез у женщин основных групп и уровни соотношения 2-гидроксистерон/16-гидроксистерон в моче

Соотношение метаболитов 2-ОН-эстрон/16-ОН-эстрон	Состояние молочных желез	
	норма	ДФКМ
более 2 (N=1)	1	-
1,5–2 (N=2)	2	-
1,0–1,5 (N=24)	5	19
менее 1 (N=25)	-	25

содержания метаболитов эстрогенов от размера миомы матки, а также сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия и аденомиозом.

До настоящего времени хирургический метод лечения миомы матки остается основным, а гистерэктомия является наиболее часто выполняемой операцией. Пациентки с миомой матки, которым предполагается проведение гистерэктомии с сохранением придатков матки, входят в группу повышенного риска по возникновению и прогрессированию дисплазий молочных желез в послеоперационном периоде [6]. В настоящем исследовании ДФКМ диагностирована у 44 (84,6%) пациенток с симптомной миомой матки, при этом во всех наблюдениях коэффициент соотношения 2-ОН-Е1/16-ОН Е1 оказался менее 1,5. Как известно, наиболее часто миома матки сочетается с пролиферативными формами фиброзно-кистозной мастопатии, при которых повышен относительный риск развития рака молочной железы [2, 6]. Это обстоятельство обуславливает необходимость рассматривать общность патогенетических механизмов развития миомы матки и мастопатии и осуществлять комплексный подход при выборе метода лечения у этих пациенток. Помимо удаления матки как патологического субстрата у данной категории больных необходимо проведение таргетной терапии, направленной на коррекцию имеющихся нарушений баланса метаболитов эстрогенов.

Литература

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака

■ Адреса авторов для переписки

Высоцкий Максим Маркович — д. м. н., профессор

Сазонова Елена Олеговна — д. м. н., доцент

Гараева Лилия Рашитовна — аспирант кафедры эндоскопической хирургии

Московский государственный медико-стоматологический университет. Кафедра эндоскопической хирургии ФПДО. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: sazonova.msk@mail.ru.

репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 4. — С. 24–29.

2. Байлюк Е. Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 1. — С. 98–106.
3. Высоцкая И. В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 1–2. — С. 44–46.
4. Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 3. — С. 5–8.
5. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. — М.: Status Praesens, 2010. — 303 с.
6. Состояние органов-мишеней у больных, оперированных по поводу миомы матки / Пиддубный М. И. [и др.] // Южно-Российский медицинский журнал. — 2001. — № 5–6. — С. 55–61.
7. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии / Идрисова Э. А. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — Спецвып. — С. 186–187.

Статья представлена В. Ф. Беженарем,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

FEATURES OF A METABOLISM OF AN ESTROGEN AT PATIENTS WITH SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS AND DISEASES OF MAMMARY GLANDS

Visotsky M. M., Sazonova E. O., Garaeva L. R.

■ **Summary:** Features of a metabolism of an estrogen at 52 patients (38–50 years), transferred laparoscopic hysterectomy apropos symptomatic uterus myomas are studied. Deviations from normal value of a parity of investigated metabolites of an estrogen in urine (2 E1/16-OH E1 less than 2) are revealed at 49 (94,2%) patients. Correlation dependence of the maintenance of metabolites of an estrogen on the size of a myoma of a uterus, and also a combination of a myoma of a uterus with hyperplasia of endometrium and endometriosis of uterus is thus established.

■ **Key words:** metabolism of estrogen; uterine fibroids; diseases of mammary glands.

Visotsky Mikhail Markovich — PhD, MD, doctor of medical science, professor

Sazonova Elena Olegovna — PhD, MD, doctor of medical science, associate professor

Garaeva Liliya Rashitovna — PhD student.

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Department of Endoscopic Surgery. 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1.

E-mail: sazonova.msk@mail.ru.