

## **Стратегии терапии эндометриозной болезни в сочетании с лейомиомой тела матки**

**В. И. Ивах, В. А. Потапов, М. В. Медведев**

Днепропетровская государственная медицинская академия  
г.Днепропетровск, Украина

Актуальность проблемы сочетанной гормонозависимой патологии, которая объединяет лейомиому тела матки и эндометриоз, вызвана ростом распространенности данных заболеваний как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. Сочетанная гормонозависимая патология отягощает клиническое течение заболевания, ведет к усилению болевого синдрома, нарушению менструальной и репродуктивной функции.

Сочетание лейомиомы и эндометриоза матки выявляется у 29-85% гинекологических больных (Карякина О.Л. и соавт., 2007; Seldar E. Bulun, 2009).

Следует отметить, что одним из факторов, запускающих процесс образования миоматозного узла, может явиться эндометриоз (И.Сидорова и соавт., 2007; Николин Л.Б., 2007). Известно, что вокруг очаговых и узловых форм аденомиоза всегда выявляется гиперплазия гладкомышечной ткани и достаточно часто развивается лейомиома.

Также существуют исследования, которые показали на молекулярно-генетическом уровне возможные механизмы участия эндометриозных гетеротопий в инициации роста лейомиомы. К таким факторам относят выявление хромосомных aberrаций в очагах эндометриоза, характерных для лейомиомы, избыточная экспрессия различных факторов роста, цитокинов, рецепторов гормонов в эндометриозном экспланте, играющих важную роль в патогенезе лейомиомы и локальная продукция которых в области миометрия, содержащей компетентные клетки, может явиться инициатором роста миоматозного узла (Адамян Л.В. и соавт., 2006; Ищенко А.И. и соавт., 2002). Миома матки, в свою очередь, является фактором, способствующим развитию эндометриоза, так же, как воспалительные и гиперпластические процессы эндометрия, атрезия цервикального канала шейки матки, ретрофлексия и гиперантефлексия матки, застойные явления в матке, операции на матке и патологические роды, сопровождающиеся ручным отделением плаценты или травмами матки (Тихомиров А.Л. и соавт., 2006).

### **Цель работы**

Оценка супрессорного влияния монофазного микродозированного КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена на пролиферативную функцию эндометриальных желез и стромы у женщин с эндометриозом и лейомиомой матки.

Обоснованием выбора данного КОК, кроме низкого содержания эстрогенного компонента, послужило наличие в его составе производного норгестостерона последнего поколения – гестагена, который занимает одно

из лидирующих позиций по антипролиферативной активности в линейке современных гестагенов и имеет практически 100% биодоступность.

### **Материалы и методы**

Проведено сравнительное морфо- и ИГХ исследование операционных образцов тканей 60 пациенток ( $31,6 \pm 6,4$  года), с субсерозной и интрамуральной локализацией миоматозных узлов, которые сочетались с проявлениями эндометриозной болезни, в частности, эндометриозными кистами яичников и эндометриозом тазовой брюшины, которым в течение 3 месяцев перед операцией было проведено гормональное лечение.

Больные были рандомизированы случайным образом на три группы.

В 1-ю группу вошло 26 пациентов, которые получали в пролонгированном режиме (без перерывов на менструальноподобную реакцию) микродозированный КОК содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена.

Во 2-ю группу были включены 18 пациентов получавших аналог ГнРГ гозерелин в дозе 3,6 мг/мес. Гозерелин был выбран препаратом сравнения потому, что вещества этой группы признаны стандартом медикаментозной терапии эндометриоза.

Контрольную группу составили 24 женщины, которым перед операцией адъювантная терапия не проводилась, а операция проведена в конце первой фазы менструального цикла, когда, как известно, эстрогенная стимуляция органов-мишеней максимальная.

### **Результаты исследования**

Гормональное лечение больным назначали с целью уменьшения объема миоматозных узлов, интраоперационной кровопотери и травматизации окружающих тканей, а также облегчения симптомов заболевания в тех случаях, когда выполнение операции по разным причинам было отсрочено.

Показаниями для операции были выраженный синдром тазовых болей и диспареуния на почве сочетанной патологии, диагностированной на основании характерной клинической симптоматики и данных гинекологического обследования, результатах УЗИ исследования, а также диагностической лапароскопии по поводу бесплодия.

Биопсию образцов тканей во время операции брали до их деструкции (иссечение или абляция) и из макроскопически неповрежденных участков брюшного покрова и подлежащих тканей вблизи очага (эутопические ткани).

В связи с этим, в исследовании нами была проведена оценка следующих основных ИГХ клеточных маркеров пролиферативных каскадов: *маркера пролиферации Ki-67* (клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision), *VEGF* (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов (клон VG1, DAKO), *Bcl-2* (клон 124, DAKO), *рецепторов: эстрогена - ER* (клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) и *прогестерона - PR* (клон PgR 636,

DAKO; клон SP2, LabVision), *маркера ингибитора апоптоза - Vcl-2* (клон 124, DAKO).

Проведенные исследования показали, что для образцов тканей эктопического эндометрия была характерна более высокая (в 4,5 раза) пролиферативная активность Ki-67 в сравнении с образцами эутопических тканей ( $P < 0,01$ ).

Накопление онкопротеина Vcl-2 отмечено нами как в цитоплазме железистого эпителия, так и в стромальных клетках, при этом его экспрессия в очагах эктопического эндометрия в 1,8 раза превышала аналогичный показатель в эутопических тканях.

Экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителия и стромы эндометриальных гетеротопий и эндометрии женщин контрольной группы, не получавших гормональное лечение существенно не различались ( $P < 0,1$ ), однако, в сравнении с аналогичными исследованиями в эутопической зоне брюшины ретроцервикальной зоны, экспрессия их в очагах эндометриоза была в 3,8 раза выше.

Также нами была обнаружена высокая экспрессия VEGF не только в зоне эктопии эндометрия, но и на периферии очага с эутопическими тканями, где этот показатель оказался повышенным почти в 4 раза. Это свидетельствует о более высоком потенциале к росту эктопического эндометрия именно на периферии очага, что объясняет феномен инвазии эндометриоидных очагов вглубь тканей, в котором, по-видимому, участвуют не только клетки-импланты, но и клетки-реципиенты.

Как известно, гестагены как в чистом виде, так и в составе КОК вызывают деградиацию ER и в этом заключается их главный супрессивный эффект при гиперпролиферативных процессах в репродуктивных органах. Кроме того, прогестерон стимулирует инактивацию 17- $\beta$ -эстрадиола с преобразованием его в малоактивный эстрон.

Супрессивное гормональное лечение, проведенное в течение 3 месяцев у пациентов 1-й и 2-й групп внесло существенную коррекцию в большинство изученных нами ИГХ-маркеров пролиферации. Так у пациенток 1-й группы, принимавших КОК нами отмечено снижение пролиферативной активности в зонах эктопического миометрия на 51,1%, что не намного уступало этому показателю во 2-й группе пациентов с депривацией яичникового стероидогенеза, вызванной агонистом ГнРГ, где редукция экспрессии Ki-67 составила в среднем 60% по отношению к контрольной группе. Однако, полного угнетения митотической функции клеток в эндометриоидных очагах ни в одном случае не зарегистрировано, разве что в половине случаев экспрессия Ki-67 как в 1-й так и 2-й группах больных приблизилась к этому показателю в эутопических тканях этих же пациентов. Таким образом, можно заключить, что антиэстрогенное медикаментозное лечение воздействует только на гормонозависимый сигнальный путь регуляции пролиферации, который, как известно, является не единственным.

## **Выводы**

Таким образом, по данным проведенного ИГХ исследования маркеров пролиферации супрессивный эффект микродозированного КОК (20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена) при использовании в непрерывном режиме не уступает по ряду позиций агонисту ГнРГ гозерелину, а следовательно указанный КОК может успешно применяться в терапии эндометриодной болезни в сочетании с лейомиомой тела матки как самостоятельно, так и в сочетании с оперативным лечением.

Важно также отметить, что исследование маркеров пролиферации, ангиогенеза, апоптоза и рецепторов стероидных гормонов не только играет важную роль в понимании процессов имплантации и прогрессирования эндометриодных гетеротопий на уровне ауто-, интра- и парактинной регуляции, но и дает возможность получить молекулярные доказательства эффективности разных методов гормональной супрессивной терапии сочетанной гормональной патологии.