

ГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЖІНКИ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

Дана робота є фрагментом НДР «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки», № держ. реєстрації 010U011173.

Вступ. Одне з центральних місць в патогенезі лейоміоми матки відводиться особливостям гормонального статусу і функціонального стану репродуктивної системи. Зміни вмісту в крові фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у більшій мірі залежать від функціонального стану репродуктивної системи в цілому, чим від наявності пухлини матки [1]. Однією з теорій розвитку лейоміоми матки є гіперестрогенемія, в наслідок якої розвивається прогестеронова недостатність, що реалізується в аутокринних та паракринних впливах розвитку цієї патології [2, 7].

Циклічна перебудова міжклітинного матриксу в міометрії знаходиться під контролем гормонів яєчника [3].

До естрогенів відноситься загальний естріол, який складається з зв'язаного (кон'югованого 91 %) та некон'югованого (вільного, ЕЗ 9 %) та виводиться з сечею.

У крові та сечі вагітних переважає ЕЗ, який є продуктом фетоплацентарного комплексу. Він утворюється з 16-а-гідроксидегідроепіандростерона у наднирниках плода і перетворюється у естріол печінкою плода і плацентою.

Переважаючою фракцією естрогену при лейоміомі, особливо при лейоміомі проліферуючого типу, є естріол (ЕЗ) [5]. Індекс вільного естрогену є найбільш високим при проліферуючій лейоміомі.

Підйом рівня прогестерону призводить до зниження прогестеронових і естрогенових рецепторів. Порушення співвідношення естрогени/прогестерон демонструють особливу роль гіпопрогестеронемії у розвитку проліферативних процесів ендометрія. Прогестерон разом з естрогеном стимулює ріст лейоміоми матки [6]. Лейоміоми найактивніше проліферують в секреторну фазу менструального циклу. Естрогени сприяють стабілізації волокон колагену, розвитку фібросклерозу, формуванню мікро- і макро вузлів [8].

За наявності лейоміоми спостерігається підвищений вміст у крові естрадіолу (Е2) і прогестерону. Локальна гормонемія має велике значення в патогенезі росту вузла лейоміоми і гіпертрофії міометрія. Естрадіол індукуює утворення своїх рецепторів у матці, стимулює гіперпластичний процес.

Рівень концентрації стероїдних гормонів в матковій артерії у хворих лейоміомою матки, що розвивається на фоні овуляторного циклу, може служити стимулятором локальної гіперестрогенемії, що сприяє формуванню порочного кола за типом «стимуляції споживання». Вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону в тканині лейоміоми вищий, ніж у незмінному міометрії. Естрон (Е1) володіє нижчою гормональною активністю в порівнянні з естрадіолом. [9].

Клітини лейоміоми секретують пролактин, який разом з прогестероном є одним із чинників росту лейоматозних вузлів [4].

Мета роботи – дослідити гормональні зміни в організмі жінки з лейоміомою матки та їх вплив на проліферацію лейоміоматозних вузлів.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджено вміст гормонів в сироватці крові системного і регіонарному кровотоку у 554 жінок з лейоміомою матки, які були поділені на групи: 354 жінки з проліферуючою лейоміомою – основна група, та 200 жінок з наявністю лейоміоми простого типу.

Досліджено вміст естрадіолу (Е2), естрогену (Е1), прогестерону, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та пролактину у сироватці крові, взятої з ліктьової вени. Гормональні дослідження проводились на 5-7 день менструального циклу, рівень прогестерону визначався на 20-21 день циклу імунохімічним методом з електрохімічною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (е 601 модуль). Тест система: Roche Diagnostics (Швейцарія).

Кров для оцінки концентрації статевих стероїдів у локальному матковому кровотоці забирали під час оперативного втручання в області висхідної гілки маткової артерії після мобілізації зв'язкового апарату і судинних пучків матки.

Референтні значення вмісту Е2, пг/мл: Фолікулярна фаза – 12,5-166,0; овуляторна фаза – 85,8-498,0; лютеїнова фаза – 43,8- 211,0; постменопауза – до 54,7. Коефіцієнт перерахунку: пмоль/л x 0,273 = нг/л; нг/л x 3,67 = пмоль/л.

Референтні значення вмісту прогестерону, нг/мл: Фолікулярна фаза – 0,2-1,5; овуляторна фаза – 0,8-3,0; лютеїнова фаза – 1,7-27,0; постменопауза – 0,1-0,8. Коефіцієнт перерахунку: нмоль/л x 0,314 = нг/мл.; нг/мл x 3,18 = нмоль/л.

Референтні значення вмісту ФСГ, мМО/мл: Фолікулярна фаза – 3,5-12,5; овуляторна фаза – 4,7-21,5; лютеїнова фаза – 1,7-7,7; постменопауза – 25,8-134,8. Коефіцієнт перерахунку: мМО/мл = МО/л.

Таблиця 1
Рівень естрогенів (E1, E2) у жінок з лейоміомою матки

Гормони	Основна група (n=354)	Група порівняння, (n=200)
Локальний естрон (E1), нмоль/л	59,0±25,0**	32,1±16,9
Системний естрон (E1), нмоль/л	45,1±25,9**	29,1±14,3
Естрадіол (E2), пмоль/л	426,0±31,6*	283,2±30,8

Примітка: ** достовірна різниця з групою порівняння (p<0,01); * достовірна різниця з групою порівняння (p<0,05).

Таблиця 2
Вміст гормонів в сироватці крові у жінок з лейоміомою матки

Гормони	Основна група (n=354)	Група порівняння, (n=200)
ЛГ, МО/л	13,9±3,5**	9,4±2,7*
ФСГ, МО/л	10,2±1,4**	11,7±1,6*
Пролактин, мМО/л	394,4±89,8**	285,2±84,7*
Прогестерон, нмоль/л	12,4±8,5	14,2±8,2

Примітка: * достовірна різниця з варіантом норми (p<0,05); ** достовірна різниця з групою порівняння (p<0,001).

Референтні значення вмісту ЛГ, мМЕ/мл: Фолікулярна фаза – 2,4-12,6; овуляторна фаза – 14,0-95,6; лютеїнова фаза – 1,0-11,4; постменопауза – 7,7-58,5. Коефіцієнт перерахунку: мМО/мл=МО/л.

Референтні значення вмісту пролактину, мкМО/мл: 4,79 – 23,3. Коефіцієнт перерахунку: мкМО/мл=мМО/л.

Результати досліджень та їх обговорення.

При аналізі концентрації естрадіолу (E2) в сироватці крові виявлено його високий вміст у хворих з лейоміомою матки проліферативного типу по відношенню до групи хворих з простою лейоміомою (426,02±31,6 пмоль/л та 283,22±30,8 пмоль/л відповідно (p<0,05) (табл. 1), що було у 1,8 рази вищим і свідчило про роль гіперестрогенізації в розвитку лейоміоми.

У сироватці крові у хворих з проліферуючою лейоміомою рівень естрогену (E1) був вищим у 1,5 рази у ніж у хворих з простою лейоміомою (p<0,01) (45,1±25,9 нмоль/л і 29,1±14,3 нмоль/л, відповідно), а у локальному кровотоку більшим у 1,8 рази (59,0±25,0 нмоль/л і 32,1±16,9 нмоль/л, відповідно), ніж у хворих з простою лейоміомою (p<0,01).

В регіонарному кровотоку рівень естрогену (E1) при проліферуючій лейоміомі був вище у 1,3 рази по відношенню до системного кровотоку (59,0±25,0 нмоль/л і 45,1±25,9 нмоль/л, відповідно), а при простій лейоміомі – у 1,1 рази (32,1±16,9 нмоль/л і 29,1±14,3 нмоль/л) (p<0,01), що характеризує рівень внутрішньотканинного синтезу естрогену в пухлинній тканині.

Показники вмісту гормонів в сироватці крові у жінок з основної групи з лейоміомою проліферативного типу (табл. 2) були наступні: ЛГ – 15,9±3,5 МО/л, ФСГ – 9,6±1,4 МО/л, Пролактин – 398,44±89,8 мМО/л, в порівняльній групі (хворі з простою лейоміомою), відповідно – ЛГ – 12,0±2,7 МО/л, ФСГ – 11,7±1,6 МО/л, Пролактин – 385,2±84,7 мМО/л. Різниця з групою порівняння достовірна (p<0,001).

При лейоміомі матки концентрація пролактину зростає, про що свідчить достовірна різниця (p<0,05) з варіантом норми у даній віковій групі і підтверджує той факт, що пролактин є одним із чинників росту лейоматозних вузлів. Рівень пролактину був у 1,4 рази вищим у групі хворих з лейоміомою проліферативного типу (394,4±89,8 мМО/л) по відношенню до групи з простою лейоміомою (285,2±84,7 мМО/л).

Концентрація прогестерону в крові хворих обох груп відповідала нормативним значенням. Проте відмічалася тенденція щодо зниження показників в основній групі (12,4±8,5) нмоль/л відповідно групи порівняння – (14,2±8,2) нмоль/л. У хворих з проліферуючою лейоміомою частота гіпопрогестеронемії була більш високою в пізньому репродуктивному віці (68% випадків) та супроводжувалась більш вираженим зниженням вмісту прогестерона, що у 1,8 разів нижче, ніж у жінок відповідного віку з простою лейоміомою.

Висновки. Таким чином, отримані дані свідчать, що при лейоміомі проліферативного типу відмічається пряма кореляція між ростом лейоміоми і наявністю високої концентрації гормонів естрогенів у системному і локальному кровотоку, що очевидно обумовлено гіперестрогенемією та гіпопрогестеронемією в наслідок існування локальних джерел стероїдогенезу (ендометрій, міометрій, лейоматозні вузли).

Зміни вмісту в крові ФСГ, ЛГ та пролактину у більшій мірі залежать від функціонального стану репродуктивної системи, чим від наявності пухлини матки.

Перспективи подальших розробок. Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення патогенетичних механізмів виникнення лейоміоми матки при порушеннях у системі гемостазу.

Література

1. Бельх О. А. Гормоны и репродуктивная система / О. А. Бельх, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер // Сибирский медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал. – 2005. – Т. 20, №3. – С. 56 – 61.
2. Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, №6. – С. 45-51.
3. Косей Н. В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14. 01. 01 «Акушерство і гінекологія» / Н. В. Косей. – К., 2009. – 36 с.
4. Пролактин в реализации пролиферативного и морфологического действия эстрадиола на матку / В. А. Матвеева, А. А. Осипова, А. В. Самойлова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, №6. – С. 45-50.

5. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
6. Яворський П. В. Стан статевих стероїдів у жінок з фіброміомою матки та ожирінням / П. В. Яворський // Вісник ВНМУ. – 2010 – № 14(2). – С. 267 – 270.
7. Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: future clinical applications / P. Bouchard, S. Ouzounian, N. Chabbert-Buffet // Bull. Acad. Natl. Med. – 2008. – Vol. 192, №6. – P. 1159-1171.
8. Kim J. J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – Vol. 358(2). – P. 223-231.
9. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V. A. Serna [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 2433-2442. doi: 10. 1210/en. 2009 – 1225.

УДК 618. 14-006. 363. 03-06:612. 018

ГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЖІНКИ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Запорожченко М. Б.

Резюме. Метою роботи було дослідити гормональні зміни в організмі жінки з лейоміомою матки та їх вплив на проліферацію лейомиоматозних вузлів. Досліджено вміст естрадіолу, естрогену, прогестерону, фолікулосимуючого гормону, лютеїнізуючого гормону та пролактину у 554 жінок з лейоміомою матки. Вміст естрадіолу у хворих з лейоміомою матки проліферативного типу був у 1,8 рази вищим по відношенню до групи хворих з простою лейоміомою. У сироватці крові у хворих з проліферуючою лейоміомою рівень естрогену був вищим у 1,5 рази у ніж у хворих з простою лейоміомою, а у регіонарному кровотоку у 1,8 рази більшим ($p < 0,01$). В регіонарному кровотоку рівень естрогену при проліферуючій лейоміомі був вище у 1,3 рази по відношенню до системного кровотоку, а при простій лейоміомі – у 1,1 рази. Показники вмісту лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові у жінок з лейоміомою проліферативного типу були достовірно вищими ($p < 0,001$), ніж у хворих з простою лейоміомою. Рівень пролактину був у 1,4 рази вищим у групі хворих з лейоміомою проліферативного типу, ніж при простій лейоміомі. У хворих з проліферуючою лейоміомою пізнього репродуктивного віку вміст прогестерону був у 1,8 разів нижче, ніж у жінок відповідного віку з простою лейоміомою. При лейоміомі проліферативного типу відмічається пряма кореляція між ростом лейоміоми і наявністю високої концентрації естрогенів у системному і локальному кровотоку. Зміни вмісту в крові лютеїнізуючого, фолікулосимуючого гормону та пролактину у більшій мірі залежать від функціонального стану репродуктивної системи, ніж від наявності пухлини матки.

Ключові слова: естрадіол, естроген, прогестерон, фолікулосимуючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, лейомиома матки.

УДК 618. 14-006. 363. 03-06:612. 018

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Запорожченко М. Б.

Резюме. Целью работы было исследовать гормональные изменения в организме женщины с лейомиомой матки и их влияние на пролиферацию лейомиоматозных узлов. Исследовано содержание эстрадиола, эстрогена, прогестерона, фолликулосимуюющего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина у 554 женщин с лейомиомой матки. Содержание эстрадиола у больных с лейомиомой матки пролиферативного типа было в 1,8 раза выше по отношению к группе больных с простой лейомиомой. В сыворотке крови у больных с пролиферирующей лейомиомой уровень эстрогена был выше в 1,5 раза, в чем у больных с простой лейомиомой, а в регионарном кровотоке – в 1,8 раза больше ($p < 0,01$). В регионарном кровотоке уровень эстрогена при пролиферирующей лейомиоме был выше в 1,3 раза по отношению в системному кровотоку, а при простой лейомиоме – в 1,1 раза. Показатели содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови у женщин с лейомиомой пролиферативного типа были достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных с простой лейомиомой. Уровень пролактина был в 1,4 раза выше в группе больных с лейомиомой пролиферативного типа, чем при простой лейомиоме. У больных с пролиферирующей лейомиомой позднего репродуктивного возраста содержание прогестерона было в 1,8 раз ниже, чем у женщин соответствующего возраста с простой лейомиомой. При лейомиоме пролиферативного типа отмечается прямая корреляция между ростом миомы и наличием высокой концентрации эстрогенов в системном и локальном кровотоке. Изменения содержания в крови лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина в большей степени зависят от функционального состояния репродуктивной системы, чем от наличия опухоли матки.

Ключевые слова: эстрадиол, эстроген, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, лейомиома матки.

UDC 618. 14-006. 363. 03-06:612. 018

Hormonal Changes in Women with Uterine Leiomyomas
Zaporozhchenko M. B.

Abstract. *Introduction.* One of the central points in the pathogenesis of uterine leiomyoma is given hormonal status and features of the functional state of the reproductive system. Changes in the blood levels of luteinizing hormone, folliculostimulating hormone are more dependent on the functional state of the reproductive system as a whole than on the presence of uterine tumors. One theory of the development of uterine leiomyoma is hyperestrogenemia, which develops due to progesterone deficiency. Raising the level of progesterone leads to a decrease of the estrogen and progesterone receptors. Violation ratio estrogen / progesterone are particularly hypoprogesteronemia role in the development of proliferative processes endo- and myometrium. Progesterone along with estrogen stimulates the growth of uterine leiomyoma. Leiomyoma actively proliferate in the secretory phase of the menstrual cycle. In the presence of leiomyoma have elevated blood levels of estradiol. Local hormonemiya is important in the pathogenesis of growth uterine node and hypertrophy myometrium. Estradiol induces the formation of their receptors in the uterus, stimulates hyperplastic process. The level of concentration of steroid hormones in the uterine artery in patients with uterine leiomyoma, developing on the background of the ovulatory cycle, can serve as a local stimulant hyperestrogenemia, which contributes to a vicious circle of the type «stimulating consumption». The content of estradiol and progesterone receptors in leiomyoma tissue higher than the unmodified myometrium. Estrone has a low hormonal activity compared to estradiol. Leiomyoma cells secrete prolactin, which, together with progesterone is one of the growth factors leyomatoz nodes.

The purpose was to investigate the hormonal changes in a woman with uterine leiomyoma and their effect on the proliferation leiomyomatosis nodes.

Materials and methods. It is investigated the content levels of estradiol, estrone, progesterone, folliculostimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin in whey of the blood taken from an elbow vein, in 554 women with uterine leiomyomas of immunochemical method electrohemiluminiscentic detection (ECLIA) on analyzer Sobas 6000 (e 601 module). Test system: Roche Diagnostics (Switzerland). Hormonal studies were conducted on day 5-7 of the menstrual cycle, progesterone levels are determined on 20-21 day cycle. The blood to assess concentrations of sex steroids in the local uterine blood flow were taken during surgery in the ascending branch of the uterine artery after mobilization ligamentous apparatus and vascular bundles of the uterus.

Results. Estradiol in patients with uterine leiomyoma proliferative type was 1.8 times higher in relation to the group of patients with simple leiomyoma. In the serum of patients with proliferative leiomyoma estrone level was 1.5 times higher than in patients with simple leiomyoma, and in regional blood flow – 1.8 times greater ($p < 0.01$). The level of estrone was 1.3 times higher in the regional blood flow at proliferative leiomyomain relation to the systemic circulation, while a simple leiomyoma – 1.1 times. Indicators content of luteinizing hormone, folliculostimulating hormone in the serum of women with leiomyomas proliferative type were significantly higher ($p < 0,001$), than in patients with simple leiomyoma. Prolactin level was 1.4 times higher in patients with leiomyoma proliferative type than the simple leiomyoma. In patients with proliferative leiomyoma reproductive age progesterone was 1.8 times lower than that of women of the same age with a simple leiomyoma.

Conclusion. It is noted a direct correlation between the growth of myoma and a high concentration of estrogen in the system and local blood flow at the leiomyoma proliferative type. Changes in the blood levels of luteinizing hormone, folliculostimulating hormone and prolactin are more dependent on the functional state of the reproductive system than on the presence of uterine tumors.

Keywords: estradiol, estrone, progesterone, luteinizing hormone, folliculostimulating hormone, prolactin, uterine leiomyoma.

Рецензент – проф. Громова А. М.

Стаття надійшла 10. 06. 2014 р.