

# Особливості локального гормонального гомеостазу в жінок фертильного віку при гіперпроліферативних захворюваннях матки

*Н.В. Косей, Н.Ф. Захаренко, В.П. Ковбасій*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У результаті проведених досліджень виявлено порушення гормонального гомеостазу, а саме: підвищення гонадотропнів, відносну гіперестрогенію за рахунок локальної продукції, гіперпролактинемію, гіпокортизолемію та їх зв'язок з деякими автокринними механізмами патогенезу як ізольованого варіанта лейоміоми матки, так і її поєднання з аденоміозом. Поєднаний з аденоміозом варіант лейоміоми матки розвивається на фоні стану відносної гіперестрогенії та гіперпролактинемії в загальному та, особливо, локальному кровообігу, в той час як при ізольованому варіанті такі зміни виявлено лише на локальному рівні. У жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу виявлена вища концентрація естрадіолу в матковій вені в порівнянні з такою в матковій артерії та, навпаки, нижча – тестостерону та дегідроепіандростерону-сульфату, що свідчить про провідну роль у патогенезі цього захворювання збільшення локального синтезу естрогенів в матці за рахунок активної ароматизації андрогенів яєчникового та наднирково-залозного походження. При ізольованій лейоміомі матки спостерігається зниження концентрації дегідроепіандростерону-сульфату та прогестерону в матковій вені відносно маткової артерії, що може свідчити на користь їх участі в процесах росту лейоміоми.

Таким чином нами виявлено переважно локальну дисгормонемію у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки, особливо за умови їх поєднання, що може свідчити про суттєву роль автономних механізмів регуляції пухлинного росту в патогенезі даної патології.

**Ключові слова:** лейоміома матки, аденоміоз, естрогени, прогестерон, пролактин, ароматизація, патогенез.

Незважаючи на численні наукові дослідження, проблема гіперпроліферативних захворювань матки не втрачає своєї актуальності до теперішнього часу. У структурі патології жіночої репродуктивної системи лейоміома матки та ендометріоз посідають відповідно друге та третє місце після інфекційних захворювань, а за тяжкістю наслідків – перше місце [1].

Більшість дослідників схильні вважати, що лейоміома матки та ендометріоз – захворювання, пов'язані переважно з репродуктивним періодом життя жінки [2–6]. Так, збільшення поширення лейоміоми матки після менархе, ріст її під час вагітності, а також регресія після менопаузи свідчать про залежність розвитку лейоміоми від статевих гормонів (Koutsilieris M., 1992). Вагома частина дослідників розцінюють генітальний ендометріоз як гормонзалежний процес, виникнення якого зумовлено порушенням різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи [6, 7, 12].

При цьому дані про порушення гормонального гомеостазу в літературі досить суперечливі. Так, виявлено відсутність суттєвих змін концентрацій статевих гормонів в загальному кровообігу у 60–70% жінок з лейоміомою матки (И.С. Сидорова, 2003). Щодо внутрішнього ендометріозу, то існує думка, що взагалі він розвивається внаслідок гетеротопії базального, тобто гормонально нечутливого, шару ендометрія (A.F. Nancy, 1991).

Проведені Г.А. Савицьким і А.Г. Савицьким дослідження гормонального гомеостазу в локальному кровообігу виявили підвищені рівні естрадіолу та прогестерону в порівнянні з такими в загальному кровообігу, що дозволило висунути гіпотезу про роль локальної гіпергормонемії в генезі лейоміоми матки та визначити перспективний напрямок подальших досліджень [8].

**Метою** нашого дослідження було вивчення особливостей локального гормонального гомеостазу в жінок фертильного віку з ізольованою лейоміомою матки (ЛМ) та ЛМ на тлі аденоміозу (ЛМ на тлі А).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 190 пацієнок репродуктивного віку, які були розділені на групи: I групу склали 80 жінок з ізольованою ЛМ, II – 80 жінок з ЛМ на тлі А, III (контрольна) – 30 гінекологічно здорових жінок. Усі жінки перед обстеженням і лікуванням підписали інформовану згоду.

З метою визначення стану системного та локального гормонального гомеостазу досліджували сироватку крові, забір якої здійснювали під час емболізації маткових артерій (ЕМА) з кубітальної вени, маткової артерії та маткової вени, на додаткову пункцію якої отримували інформовану згоду пацієнок. Стан гормонального гомеостазу вивчали в другу фазу менструального циклу, визначаючи секрецію гонадотропних гормонів – фолікулостимулювального і лютеїнізувального (ФСГ і ЛГ) та пролактину (ПРЛ), статевих стероїдних гормонів: естрадіолу (Е2) та прогестерону (ПРГ), прогестероновий індекс (ПРГ/Е2), рівень вільного тестостерону (Тв), андростендіону (Ан), гормонів надниркових залоз – кортизолу (К) та дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕАс) за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи «Хема-Медика» (Росія) за виключенням Ан, визначення якого проводили за допомогою тест-системи Dima (Німеччина). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000 при хвилі 450 нм.

Оброблення цифрових даних здійснювали варіаційно-статистичним методом із використанням кореляційного аналізу та критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження гормонального гомеостазу виявило підвищення гонадотропної функції гіпофіза переважно у жінок з ЛМ на тлі А, особливо в локальному кровообігу. Так, на системному рівні відзначено підвищення концентрації ФСГ у 27,5% жінок II групи та у 20% – I з різницею, вірогідною відносно здорових осіб, у яких відповідні концентрації ФСГ були в межах референтних значень норми, а також підвищення рівня ЛГ у 10% жінок лише при ЛМ на тлі А. До того ж, зазначено підвищення концентрації ЛГ в матковій вені у 33,75% та рівня ФСГ в матковій артерії у 20% жінок II групи, що вірогідно вище відповідних показників у жінок I групи (16,25 та 10% відповідно;  $p < 0,05$ ). Середні зна-

Концентрація ПРГ та ПРГ/Е2 в сироватці крові маткової артерії та вени в порівнянні з показниками кубітальної вени у обстежених жінок, M±m

Групи	n	Значення показника					
		Кубітальна вена		Маткова вена		Маткова артерія	
		ПРГ, нмоль/л	ПРГ/Е2	ПРГ, нмоль/л	ПРГ/Е2	ПРГ, нмоль/л	ПРГ/Е2
I	80	16,3±2,3	87,3±21,4	15,8±4,27	64,6±28,8*	26,88±1,3	144,6±27,1 <sup>с</sup>
II	80	14,5±5,2	80,7±7,1*	10,83±6,8	39,1±13,8* <sup>^</sup>	26,2±9,5 <sup>с</sup>	106,6±40
III	30	15,54±3,4	125,6±6,5	-	-	-	-

Примітки: \* – різниця вірогідна відносно показника жінок групи контролю;  
<sup>^</sup> – різниця вірогідна відносно показника кубітальної вени;  
<sup>с</sup> – різниця вірогідна відносно показника маткової вени.

чення концентрацій ФСГ та ЛГ в загальному і локальному кровообігу були в межах референтних значень фізіологічної норми та суттєво не відрізнялися від показників у групах обстеження та у здорових жінок.

Визначено середній рівень співвідношення ФСГ/ЛГ, який в I групі склав 1,27±0,5, в II – 1,5±0,8, тобто суттєво не відрізнявся від показника у здорових осіб – 1,0±0,29. Проте ФСГ/ЛГ >1 в групах обстеження на відміну від показника у здорових жінок може свідчити про зниження у них стероїдопродукувальної функції яєчників.

Найбільш суттєво змінилася секреція ПРЛ. Так, при ЛМ на тлі А спостерігали системну та локальну гіперпролактинемію, в той час як при ізольованій ЛМ вона була виключно локальна. У загальному кровообігу середня концентрація ПРЛ у жінок II групи склала 32,8±7,0 нг/мл, що суттєво перевищувало референтні значення фізіологічної норми та відповідні показники у жінок I групи – 15,72±4,8 нг/мл і групи контролю – 5,63±0,67 нг/мл; p<0,05. У локальному артеріальному кровообігу середня концентрація ПРЛ у жінок II групи значно зросла до 61,06±3,34 нг/мл порівняно з відповідним показником у пацієнток I групи – 34,2±11,1 нг/мл та загальним венозним кровообігом 32,8±7,0 нг/мл; p<0,05. Проте, у жінок II групи суттєво знизилася середня концентрація ПРЛ в локальному венозному кровообігу – 45,1±7,2 нг/мл відносно артеріального – 61,06±3,34 нг/мл; p<0,05, чого не було виявлено у пацієнток I групи, в яких показники ПРЛ склали відповідно 32,48±7,9 та 34,2±11,1 нг/мл. Натомість секреція ПРЛ в загальному венозному кровообігу у жінок I групи склала 15,72±4,8 нг/мл, що значно нижче порівняно з відповідним показником в локальному венозному кровообігу 32,48±7,9 нг/мл; p<0,05 та мала тенденцію до знижен-

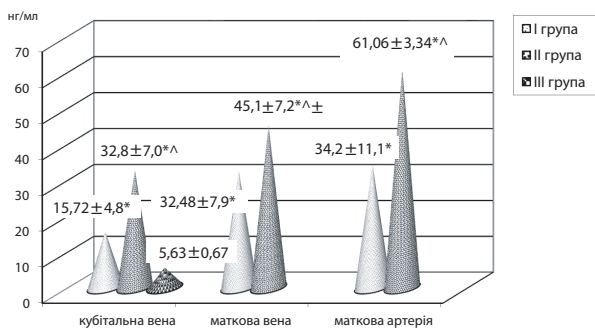
ня порівняно з локальним артеріальним кровообігом 34,2±11,1 нг/мл (малюнок).

Вищі концентрації ПРЛ на локальному рівні при ЛМ на тлі А та ізольованій ЛМ свідчать на користь можливого його синтезу проліферативним субстратом, а значне зниження рівня в матковій вені відносно маткової артерії при ЛМ на тлі А – про можливість його активного споживання. Відома висока мітотична активність ПРЛ, особливо по відношенню до клітин ЛМ, що напевно грає не останню роль в розвитку проліферативного процесу. Загальна гіперпролактинемія може бути зумовлена більш значною роллю стресіндукувального чинника в патогенезі ЛМ на тлі А.

У нашому дослідженні середні концентрації Е2 та ПРГ не виходили за межі референтних значень норми у жінок обстежених груп, проте виявлено, що ЛМ на тлі А перебігає на фоні стану відносно гіперестрогенії в загальному і, особливо, локальному венозному кровообігу. Це підтверджено результатами визначення прогестеронового індексу (ПРГ/Е2), який був значно нижчий у жінок II групи в загальному кровообігу 80,7±7,1 порівняно з показником у здорових осіб 125,6±6,5; p<0,05. Щодо жінок I групи, то ПРГ/Е2 мав тенденцію до зниження відносно показника здорових жінок. У матковій вені рівень ПРГ/Е2 в обох групах обстеження залишався суттєво нижчим відносно показника у здорових осіб. До того ж, при ЛМ на тлі А він був значно нижчим 39,1±13,8 порівняно з показником в кубітальній вені (80,7±7,1; p<0,05) за рахунок відповідного суттєвого підвищення вмісту Е2 (з 0,23±0,04 в кубітальній вені до 0,4±0,03 нмоль/л в матковій вені; p<0,05) (табл. 1–2). У свою чергу при ізольованій ЛМ значної різниці рівня ПРГ/Е2 та концентрації Е2 в системному та локальному венозному кровообігу не спостерігали. Проте, в матковій артерії у них виявлено суттєве підвищення рівня ПРГ/Е2 до 144,6±27,1 відносно показника в матковій вені (64,6±28,8; p<0,05), що зумовлено значним зростанням секреції ПРГ (від 15,8±4,27 в матковій вені до 26,88±1,3 нмоль/мл в матковій артерії; p<0,05). А у жінок з ЛМ на тлі А значної різниці між рівнем ПРГ/Е2 і ПРГ в локальному кровообігу не виявлено (табл. 1).

Все це підтверджує основну роль локального синтезу Е2 при ЛМ на тлі А та ПРГ при ізольованій ЛМ в патогенезі зазначених гіперпроліферативних захворювань матки. У наш час виявлено, що естрогени стимулюють експресію рецепторів прогестерону, інсуліноподібних факторів росту I і II та ін. Відомий мітогенний ефект естрогенів і особливо ПРГ на клітини ЛМ і міометрію, за рахунок чого зростає їхній проліферативний потенціал.

Рівень секреції Тв у жінок груп обстеження суттєво не відрізнявся від такого у здорових осіб, за винятком випадку ЛМ на тлі А, при якому в локальному кровообігу виявлено суттєве зниження концентрації Тв (з 5,16±1,7 пг/мл в матковій артерії до 1,2±0,87 пг/мл в матковій вені; p<0,05).



Малюнок. Середні показники концентрації ПРЛ у жінок груп обстеження

\* – різниця вірогідна відносно показника здорових жінок (p<0,05);  
<sup>^</sup> – різниця вірогідна відносно показника жінок з ЛМ (p<0,05);  
<sup>с</sup> – різниця вірогідна відносно показника кубітальної вени (p<0,05)

**Концентрації статевих стероїдних гормонів в сироватці крові маткової артерії та вени в порівнянні з показниками кубітальної вени у обстежених жінок, M±m**

Групи	n	Значення показника					
		Кубітальна вена		Маткова вена		Маткова артерія	
		E2, нмоль/л	ПРГ/E2	E2, нмоль/л	ПРГ/E2	E2, нмоль/л	ПРГ/E2
I	80	0,2±0,03	1,6±0,68	0,25±0,04	1,04±0,52	0,19±0,02	2,46±1,28
II	80	0,23±0,04	2,66±1,3	0,4±0,03*^	1,2±0,87^	0,24±0,05	5,16±1,7
III	30	0,3±0,03	1,2±0,35	–	–	–	–

Примітки: \* – різниця вірогідна відносно показника кубітальної вени; ^ – різниця вірогідна відносно показника маткової артерії.

Відзначені особливості секретії Тв супроводжувалися протилежними змінами продукції E2, тобто суттєвим підвищенням концентрації E2 (з 0,24±0,05 нмоль/л в матковій артерії до 0,4±0,03 нмоль/л в кубітальній вені; p<0,05). Це дає можливість припустити, що при ЛМ на тлі А локальна продукція E2 здійснюється шляхом ароматизації андрогенів (табл. 2). Відомим є факт значного підвищення активності ароматаз в клітинах як лейоміоми матки, так і гетеротопованого ендометрія [9–11].

На тлі середніх незмінених рівнів Ан у групах обстеження виявлено зниження його вмісту в загальному кровообігу та, особливо, в локальному кровообігу у жінок з ЛМ на тлі А порівняно із таким у здорових жінок. Так, концентрація Ан в кубітальній вені в I групі склала 1±0,07, в матковій вені – 1,3±0,1 і в матковій артерії – 0,8±0,06 нг/мл, у жінок II групи відповідно – 1,2±0,1, 0,8±0,06 та 0,7±0,05 нг/мл, що значно нижче відносно показника у здорових осіб (2,2±0,4 нг/мл; p<0,05). Середні концентрації ДГЕАс суттєво не відрізнялися у жінок обстежених груп і здорових, проте виявлено значне підвищення вмісту ДГЕАс в локальному артеріальному кровообігу відносно загального та локального венозного як при ізолюванні, так і при поєднанні з аденоміозом ЛМ. Так, у жінок I групи секретія ДГЕАс в матковій артерії склала 2,9±0,37 мкг/мл, тоді як в кубітальній та матковій вені – 1,58±0,41 та 1,63±0,37 мкг/мл (p<0,05), в II групі – відповідно 3,8±0,2, 2,5±0,1 та 2,0±0,1 мкг/мл (p<0,05) (табл. 3). Виявлені порушення секретії андрогенів можуть свідчити про супутнє порушення при гіперпроліферативних захворюваннях матки функції надниркових залоз та про можливу участь андрогенів у локальному ароматазозалежному синтезі естрогенів.

Середні концентрації К в кубітальній вені та судинах матки у жінок I групи були в межах референтних значень норми, на відміну від показників у пацієток II групи, у яких відзначено зниження концентрації К на локальному рівні. Так, середній рівень К в кубітальній та матковій венах у жінок I групи становив 234,2±12,64 та

195±26,6 нмоль/л відповідно, а в матковій артерії – 183±19,3 нмоль/л, що значно нижче відносно показника в кубітальній вені (p<0,05). Середня концентрація К в локальному кровообігу в пацієток II групи склала 107±18,2 та 109±9,66 нмоль/л, що було значно нижче відносно показника в кубітальній вені (196,7±27,8 нмоль/л; p<0,05) та порівняно з відповідними показниками К в локальному кровообігу у жінок I групи (195±26,6 та 183±19,3 нмоль/л; p<0,05) і у здорових осіб (284,2±91,1 нмоль/л; p<0,05). Зниження концентрації К на локальному рівні, особливо значне при ЛМ на тлі А, може свідчити про глибокі порушення адаптаційних процесів.

### ВИСНОВКИ

Лейоміома матки на тлі аденоміозу розвивається на фоні стану відносної гіперестрогенії та гіперпролактинемії в загальному та, особливо, локальному кровообігу, в той час як при ізолюванні лейоміоми матки виявлено відносну гіперестрогенію та гіперпролактинемію лише в локальному кровообігу. Загальна гіперпролактинемія може бути зумовлена більш значною роллю стресіндукувального чинника в патогенезі лейоміоми матки на тлі аденоміозу.

У жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу виявлена вища концентрація естрадіолу в матковій вені в порівнянні з такою в матковій артерії та, навпаки, нижча – тестостерону та дегідроепіандростерону-сульфату, що дає підставу припустити збільшення локального синтезу естрогенів в матці за рахунок активної ароматизації андрогенів яєчникового та наднирково-залозного походження. При ізолюванні лейоміоми матки спостерігається зниження концентрації дегідроепіандростерону-сульфату та прогестерону в матковій вені відносно маткової артерії, що може свідчити на користь їх участі в процесах росту лейоміоми.

Значне зниження концентрації кортизолу на локальному рівні у жінок з лейоміомою матки на тлі аденоміозу свідчать про можливу роль в патогенезі захворювання порушень адаптаційних процесів.

**Концентрації гормонів надниркових залоз в сироватці крові маткової артерії та вени в порівнянні з показниками кубітальної вени у обстежених жінок, M±m**

Групи	n	Значення показника					
		Кубітальна вена		Маткова вена		Маткова артерія	
		ДГЕАс, мкг/мл	К, нмоль/л	ДГЕАс, мкг/мл	К, нмоль/л	ДГЕАс, мкг/мл	К, нмоль/л
I	80	1,58±0,41	234,2±12,4	1,63±0,37	195±26,6	2,9±0,37*^	183±19,3*
II	80	2,5±0,1	196,7±27,8	2,0±0,1*	107±18,2*^	3,8±0,2*^	109±9,66*^
III	30	2,4±0,4	284,2±91,1	–	–	–	–

Примітки: \* – різниця вірогідна відносно показника кубітальної вени; ^ – різниця вірогідна відносно відповідного показника жінок I групи; > – різниця вірогідна відносно маткової вени.

Таким чином, нами виявлено переважно локальну дисгормонемію у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки, особливо за умови її поєднання, що може свідчити про суттєву роль автономних механізмів регуляції пухлинного росту в патогенезі зазначеної патології.

**Peculiarities of local hormonal homeostasis of fertile aged women with hyperproliferative uterine diseases**  
**N.F. Zakharenko, N.V. Kosei, V.P. Kovbasiy**

The results of the research show hormonal dyscrasia, namely, gonadotropin increase, relative hyperstrogonemia at the expense of local production, hyperprolactinemia, hypercortisolemia and their relations with some autocrine mechanisms of pathogenesis both of isolated type of uterine leiomyoma and its combination with adenomyosis. Uterine leiomyoma combined with adenomyosis is developed under the state of relative hyperstrogonemia and hyperprolactinemia in general, and especially in local blood circulation, while under iso-

lated type such changes are detected only at the local level. In women with leiomyoma combined with adenomyosis estradiol in uterine vein is detected in higher concentration than in uterine artery and, on the contrary, testosterone and dehydroepiandrosterone – sulfate is in lower concentration. It affords grounds for speaking of leading role of increasing estrogens local synthesis in uterine for the account of active aromatization of androgens of ovarian and epinephral origin in pathogenesis of this disease. Under isolated uterine leiomyoma reducing concentration of dehydroepiandrosterone – sulfate and progesterone in uterine vein concerning uterine artery can be observed. It can indicate in favor of their participation in the processes of leiomyoma growth.

Thus, mainly local disgormonemia in women with hyperproliferative uterine pathology is detected, especially under conditions of their combination, which can be an evidence of essential role of autonomous mechanisms that regulate tumor growth in pathogenesis of given pathology.

**Key words:** *uterine leiomyoma, adenomyosis, estrogens, progesterone, prolactin, aromatization, pathogenesis.*

**Сведения об авторах**

**Захаренко Наталия Феофановна** – Городская клиническая больница №9, 04112, г. Кив, ул. Рижская, 1, тел.: 044-455-69-59, 044-440-03-66

**Косей Наталия Васильевна** – ГУ «ИПАГ НАН Украины», 04053, г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел.: 044 -272-10-272

**Ковбасий Валентина Петровна** – КУ Черкасский городской родильный дом «Центр матери и ребенка», 18000, г. Черкассы, ул. Чехова, 101; тел.: 0472-66-29-92

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: ООО «МИА», 1998. – 768 с.
2. Адамьян Л.А., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 1998. – 316 с.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: ООО «МИА», 2006. – 176 с.
5. Рухляда Н.И. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 204 с.
6. Вовк І.Б. Характеристика гормонального статусу в жінок з ендометріозом / З.Б. Хомінська, Н.Ф. Захаренко [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 10 (56). – С. 162-166.
7. Костіков Р.Р. Клініко-гормональні особливості та основи медичної допомоги хворим геніальним ендометріозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Х., 2000. – 15 с.
8. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – К.: ЭЛБИ, 2003. – 232 с.
9. Ефименко А. Ингибиторы ароматазы при ведении пациенток с миомой матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 21-23.
10. Адамьян Л.В. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика / Зайратьянц О.В., Максимова Ю.В. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 4. – С. 31-36.
11. Bulun et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata // Steroid Biochem Mol Biol. – 2005 May. – V. 95 (1-5). – P. 57-62.
12. Farquhar C. Endometriosis // Brit. Med. J. – 2007. – Vol. 334, № 7587. – P. 249-253.

Статья поступила в редакцию 28.01.2013