

## **КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ВАРИКОЗНОМУ РОЗШИРЕННІ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК**

©А. М. Григоренко

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

**РЕЗЮМЕ.** В результаті проведеного дослідження показників експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону у жінок з варикозним розширенням вен малого таза встановлено, що як у жінок з ізольованим варикозним розширенням вен малого таза так і у пацієнок з дилатацією тазових вен і супутньою гінекологічною патологією мало місце підвищення рівня експресії рецепторів до естрадіолу та зниження рівня експресії рецепторів до прогестерону, що корелювало з рівнем стероїдних гормонів в плазмі крові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варикозне розширення вен малого таза, експресія рецепторів до естрадіолу та прогестерону.

**Актуальність проблеми.** За даними літератури, частота варикозно розширених вен малого таза в гінекологічній практиці досить неоднорідна і коливається в межах від 1 до 50 %. З варикозним розширенням вен малого таза в 10–20 % випадків пов'язують синдром тазових болів [Семендяев А.А. с соавт., 2010]. Варикозне розширення вен малого таза може сприяти порушенню гормональної функції яєчників і репродуктивного здоров'я жінок. Розширення вен малого таза може проявлятися як самостійне захворювання – первинний флебостаз, або є ланкою ураження судинної системи в цілому [Орлова О. А., 2003, Семендяева М. А. с соавт., 2011].

Дилатація вен обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями кровопостачання органів малого таза. Матково-піхвове, міхурове і ректальні сплетення, які анастомозують між собою, несуть кров у внутрішню клубову вену, а також частково зливаються з гілками маткових вен верхньої третини тіла матки, вен круглої і широкої зв'язок матки, – до воріт яєчника, анастомозують з його венами, складаючи гроноподібне сплетення яєчника. Подальший відтік відбувається з декількох гілок яєчничової вени, яка справа, маючи анастомоз з верхньою мезентеріальною веною, впадає в нижню порожнисту вену, а ліворуч анастомозує з нижньою мезентеріальною веною – в ліву ниркову вену. Відтік крові від яєчника здійснюється як через однойменну вену, так і по яєчничовій гілці маткової вени, яка бере участь у формуванні матково-вагінального сплетення [Синельников Р.Д., 1973, Сапин М.Р., 1987]. Особливістю будови вен сплетень (за винятком міхура), що впадають у внутрішню клубову вену, є відсутність клапанів, які є в магістральних венах. Велика роль у підтримці судинного тону належить аферентно-еферентним зв'язкам симпатичної нервової системи, гормонів (зокрема, естрадіолу), вазоактивних речовин, кислотно-лужного балансу. Ймовірно, недостатньо приділено уваги морфологічним особливостям

перебігу варикозної хвороби малого таза, здатності впливу статевих стероїдів запускати каскад реакцій, що у результаті призводять до пошкодження венозної стінки. У свою чергу, зрозумівши, настільки тонкі механізми розвитку і прогресування варикозної хвороби вен таза, необхідно обирати терапію і проконтролювати її результати на біохімічному і морфологічному рівнях [Мозес В. Г., 2005].

Клінічні та епідеміологічні дані останніх років, які стосуються варикозного розширення вен, свідчать, що статеві стероїди можуть прямо впливати на розвиток захворювання через їх внутрішньоклітинні рецептори, які локалізуються на стінках судин [Langeron P., 2005].

**Метою нашого дослідження**, в рамках вивчення патогенетичних взаємозв'язків виникнення варикозної дилатації тазових венозних колекторів та функціональної і органічної патології жіночої статеві сфери, стало визначення експресії рецепторів до стероїдних гормонів в стінці варикозно розширених гонадних вен.

**Матеріал і методи дослідження.** У 43 жінок з верифікованим за допомогою діагностично-лікувальної лапароскопії діагнозом – варикозне розширення вен малого таза, проводили дослідження показників експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону. Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартизованою методикою з використанням серійних парафінових зрізів товщиною 5 мкм з моноклональними антитілами до рецепторів естрадіолу (Clone SP1) та прогестерону (Clone Pg636) на автостейнері фірми DAKO. Використовували систему візуалізації EnVision FLEX+, High pH (Dako Autostainer Plus), Code K8024. Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT. Використовували позитивні та негативні контролю відповідно до стандартних протоколів. Інтенсивність імуногістохімічної реакції до естрогену та прогестерону в ядрах клітин ендотелію оцінювали методом гістологічного підрахунку H-score за формулою:

$$S = 1a + 2b + 3c, \text{ де}$$

- a – відсоток слабо забарвлених ядер клітин;
- b – відсоток помірно забарвлених ядер клітин;
- c – відсоток сильно забарвлених ядер клітин.

Ступінь вираженості експресії рецепторів естрогену та прогестерону оцінювали за шкалою: 0–10 балів – відсутність експресії, 11–100 – слабка експресія, 101–200 – помірна експресія, 201–300 – виражена експресія. Порівняння даних рівня експресії рецепторів до стероїдних гормонів у обстежених нами жінок проводилося з даними, отриманими при дослідженні рецепторів нормальних тазових вен у 18 померлих жінок репродуктивного віку, які не мали патології статеві сфери.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

**Результати й обговорення.** Паралельно з дослідженням венозної системи малого таза інтраопераційно проводили оцінку морфофункціонального стану матки та її придатків. У 19 (44,2 %) випадках спостерігали ізольоване розширення вен малого таза, в 5 (11,6 %) – міоматозні вузли з суб-

серозним або субсерозно-інтрамуральним розташуванням, у 9 (20,9 %) пацієнток мала місце мультифолікулярна структура яєчників, в 6 (13,9 %) випадках – функціональні кісти яєчників та в 4 (9,4 %) – поєднана патологія матки та її придатків. При аналізі імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами до рецепторів естрадіолу в стінці варикозно розширених гонадних вен встановлено, що у жінок з ізольованим варикозним розширенням тазових вен спостерігався слабкий рівень експресії рецепторів, а саме (96,5±9,5). В випадках поєднання варикозного розширення вен таза з міомою матки, мультифолікулярними яєчниками та функціональними кістами яєчників діагностувалась помірна експресія рецепторів – (128,6±12,1), (196,9±14,6) та (138,6±16,4) відповідно. При варикозній дилатації вен та поєднаній патології матки та її придатків рівень експресії естрогенових рецепторів був вираженим – (233,1±4,2) відповідно оцінці H-score (табл. 1). При цьому показники рівня експресії рецепторів до естрадіолу у пацієнток з варикозним розширенням вен та органічною патологією органів малого таза були статистично вірогідно більшими, ніж у жінок контролю. У пацієнток з ізольованим варикозом вен таза показники рівня експресії рецепторів до естрадіолу хоча і були вищими, ніж в групі контролю, але ця різниця не була статистично достовірною.

Таблиця 1. Рівень експресії рецепторів до естрадіолу в стінці варикозно розширеної гонадної вени у прооперованих жінок (n=43)

Група жінок	Експресія рецепторів до естрадіолу
Ізольоване варикозне розширення вен таза без гінекологічної патології (n=19)	96,5±9,5*
Міома матки (n=5)	128,6±12,1 <sup>a</sup>
Мультифолікулярні яєчники (n=9)	196,9±14,6 <sup>a</sup>
Функціональні кісти яєчників (n=6)	138,6±16,4 <sup>a</sup>
Поєднана гінекологічна патологія (n=4)	233,1±4,2 <sup>a</sup>
Контроль (n=18)	77,8±11,6 <sup>a</sup>

Примітки: 1. \* – ізольований варикоз тазових вен/контроль (p>0,05); 2. <sup>a</sup> – варикоз тазових вен та гінекологічна патологія (p<0,05).

Щодо рівня експресії рецепторів до прогестерону в стінці варикозно розширених гонадних вен, то помірна експресія спостерігалась при варикозному розширенні вен малого таза та поєднаній гінекологічній патології – (111,7±4,2), у випадках наявності функціональних кіст яєчників – (137,4±4,3),

мультифолікулярних яєчників – (156,3±16,7) та міоми матки – (167,4±6,5), що було статистично вірогідно менше, ніж у жінок групи контролю – (247,4±7,2). У пацієнток з ізольованим варикозом вен таза був виражений рівень експресії рецепторів до прогестерону – 209,8±11,6 (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень експресії рецепторів до прогестерону в стінці варикозно розширеної гонадної вени у прооперованих жінок (n=43)

Група жінок	Експресія рецепторів до естрадіолу
Ізольоване варикозне розширення вен таза без гінекологічної патології (n=19)	209,8±11,6
Міома матки (n=5)	167,4±6,5
Мультифолікулярні яєчники (n=9)	156,3±16,7
Функціональні кісти яєчників (n=6)	137,4±4,3
Поєднана гінекологічна патологія (n=4)	111,7±4,2
Контроль (n=18)	247,4±7,2

Примітки: 1. \* – ізольований варикоз тазових вен/контроль (p>0,05); 2. <sup>a</sup> – варикоз тазових вен та гінекологічна патологія (p<0,05).

При дослідженні кореляційного зв'язку між рівнем естрадіолу ( $37,32 \pm 3,21$  пг/мл) та експресією рецепторів до нього ( $233,1 \pm 4,2$ ) у жінок з варикозним розширенням вен малого таза та поєднаною гінекологічною патологією встановлено сильну пряму кореляцію -  $r = 0,83$  (рис. 1).

При аналізі рівня прогестерону ( $5,23 \pm 2,36$  нг/мл) та експресії прогестеронових рецепторів ( $111,7 \pm 4,2$ ) у жінок з варикозним розширенням вен таза та поєднаною гінекологічною патологією також має місце сильна пряма кореляція -  $r = 0,81$  (рис. 2).

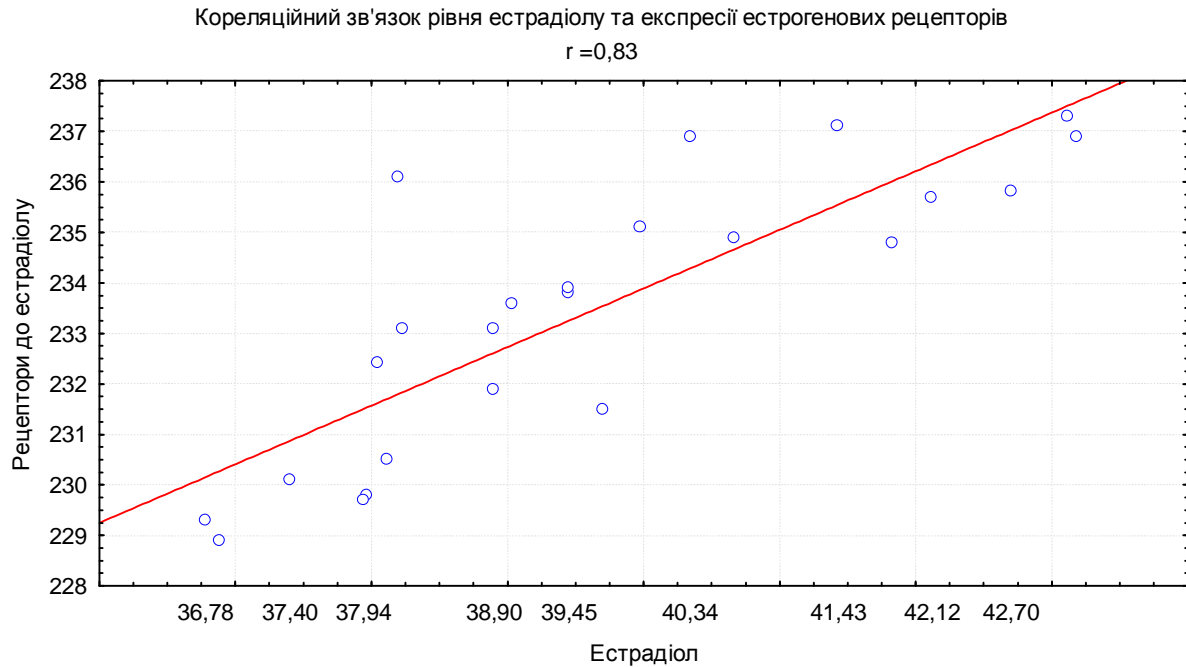


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу та експресією естрадіолових рецепторів.

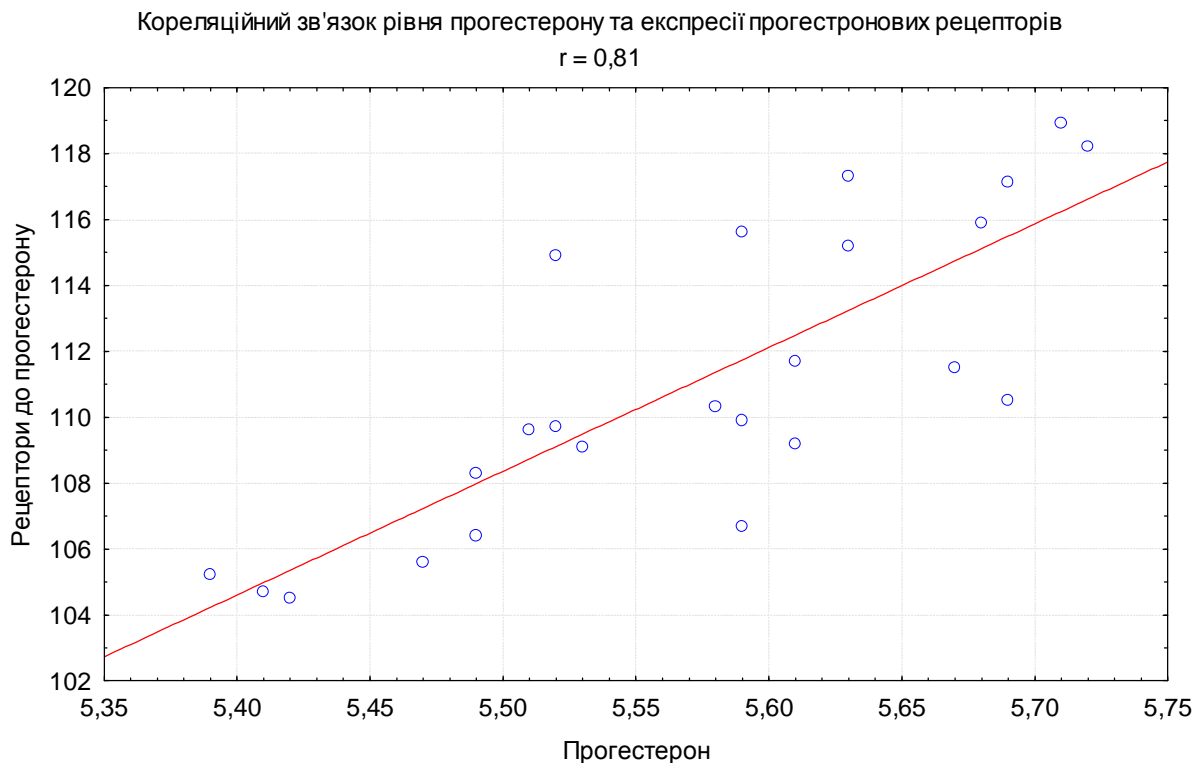


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу та експресією естрадіолових рецепторів.

Отже, в умовах гіперестрадіолемії та гіпопрогестеронемії, яка має місце у жінок з варикозним розширенням вен таза, збільшується кількість рецепторів до естрадіолу в стінці дилатованих тазових вен та знижується рівень експресії прогестеронових рецепторів, в результаті чого естрогени реалізують прямий дилатуючий вплив на судинну стінку за рахунок як безпосередньої взаємодії з своїми рецепторами, так і за рахунок дії на ендотелій судин та структуру колагенових волокон зі збільшення вивільнення біологічно активних речовин, які порушують процеси вазоконстрикції.

**Висновки.** За результатами проведеного дослідження встановлено, що у жінок як з ізольова-

ним варикозним розширенням вен малого таза, так і у пацієнок з дилатацією тазових вен і супутньою гінекологічною патологією мало місце підвищення рівня експресії рецепторів до естрадіолу та зниження рівня експресії рецепторів до прогестерону, що корелювало з рівнем стероїдних гормонів в плазмі крові.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Проведене дослідження підтверджує гормональну теорію розвитку варикозної венозної трансформації та припускає ймовірність виникнення або прогресування останньої в умовах порушення гормонального балансу жіночих статевих гормонів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анатомия человека / под ред. М. Р. Сапина. – Т. 2. – М.: Медицина, 1987. – С. 227–235.
2. Возможности лапароскопии у пациенток с варикозной болезнью тазовых вен / М. А. Семендяева, А. А. Семендяев, М. Б. Хамошина, А. И. Гус // Матер. V Международного Конгресса по репродуктивной медицине: Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2011. – С. 195–196.
3. Клинико-лабораторные изменения при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А.А. Семендяев, М.Б. Хамошина, П.М. Самчук и др. // Бюл. Вост.-Сиб. научн. центра РАМН. – 2010. – № 6 (76). – Ч. 2. – С. 60–62.
4. Мозес В. Г. Оптимальный алгоритм диагностики варикозного расширения вен малого таза у женщин с синдромом хронических тазовых болей / В. Г. Мозес // Сибирский консилиум. – Новосибирск, 2005. – № 5 (46). – С. 21–23.
5. Орлова О. А. Система обследования и лечение больных с варикооовариоцеле: дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 131 с.
6. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека. – Т. 2. – М.: Медицина, 1973. – 468 с.
7. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы / Пер. с франц. // Rhleologie, Annales Vasculaires. – 2005. – № 2. – P. 155–159 (Fr).

## **THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF INDICATORS OF RECEPTOR FOR EXPRESSION OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE FOR VARICOSE PELVIC VEINS IN WOMEN**

©А. М. Hryhorenko

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

**SUMMARY.** As a wrote result of the conducted reseach of indices of receptors for expression of estradiol and progesterone in women with varicose veins of the pelvis there was determined that both in women with varicose veins of the pelvis and in women with dilatation of pelvis and concominant ginecological pathology there was the increase of estradiol receptor expression and the decrease expression of progesterone receptors that was correlated with the level of steroid hormones in the plasma.

**KEY WORDS:** varicose veins of a small pelvis, receptor for expression of estradiol and progesterone.