

УДК 618.14 – 089 + 618.14 + 618.14-006

Жураківський В. М.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Фіброміома матки у жінок із ожирінням і соматичною патологією поєднується із гіперплазією ендометрію, серед якої найбільш часто діагностується комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (71,6%). Застосування комплексного лікування упродовж 3 місяців призводить до зменшення об'ємів маток від 33% до 40%, фіброматозних вузлів від 51% до 67%, нормалізації структури функціонального і базального ендометрію, як на гістологічному, так і на ультразвуковому рівнях. Проте, упродовж всього періоду лікування в підгрупі 1а середні об'єми матки і фіброматозних вузлів були меншими, ніж у підгрупі 1б. Через 6 місяців від початку лікування в підгрупі 1б вони зросли на 13% і 25%. Така різниця в об'ємах маток і фіброматозних вузлів у досліджуваних підгрупах пов'язана, на нашу думку, із застосуванням аторвастатину у підгрупі 1а, який призводить до зменшення маси тіла та зниження кількості жирової тканини. Таким чином, аторвастатин пролонгує терапевтичний ефект дії агоніста гонадотропін-релізін гормону через 3 місяці після його останньої ін'єкції.

Ключові слова: фіброміома матки, гіперпластичні процеси ендометрію, статини.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконувалось відповідно до плану ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, діагностики і лікування захворювань вагітних та жінок в інші періоди їхнього життя», № держ. реєстрації 0104U008431.

Вступ

Гіперпластичні процеси матки (ГППМ) утримують лідерство в структурі гінекологічної захворюваності. За даними літератури, гіперплазія ендометрію зустрічається у 50% , а фіброміома матки – у 20% усіх гінекологічно хворих жінок репродуктивного віку [2,4]. ГППМ є однією із головних причин втрати репродуктивної функції та зниження працездатності жінок віком 35-45 років [1,3]. Відомо що розвиток гіперпластичних процесів матки суттєво зростає на фоні метаболічних порушень [5], роль яких у стимуляції проліферативних і пухлинних захворювань остаточно не визначена. Проте, вагому роль у цьому відіграє ожиріння, яке супроводжується накопиченням естрогенів у жировій тканині і призводить до збільшення «естрогенного пулу» в організмі і таким чином може стимулювати розвиток гіперпластичних процесів ендометрію.

Мета дослідження

Тому метою даного дослідження було провести комплексне клініко-морфологічне дослідження ГППМ у жінок дітородного віку з фіброміомою матки і ожирінням в динаміці комплексного лікування із застосуванням аналогів гонадотропін-релізін гормонів і аторвастатинів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідну групу склали 60 хворих з екстрагенітальною патологією. У всіх жінок наявне ожиріння І-II ступеня, індекс маси тіла (ІМТ) становить $36,31 \pm 1,82 \text{ кг/м}^2$. Дослідна група поділялась на 2 підгрупи: 1а підгрупу склали 40 хворих з фіброміомою матки і екстрагенітальною патологією (ожиріння і гіпертонічна хвороба), призначали базову терапію (агоністи гонадотропін-релізін гормону (3,6 мг x 3 рази через 28 днів), гепатоп-

ротектори (1к x 3 рази), седативні (1к x 3 рази) в поєднанні з аторвастатином по 20 мг на добу впродовж 6 місяців, 1б підгрупу - 20 – хворих з тією ж патологією, які отримували тільки базову терапію.

Контрольну групу склали 30 жінок, у яких на момент обстеження гінекологічна та соматична патологія були відсутні. Вік обстежених хворих коливався від 30-ти до 45-ти років.

Обстеження і лікування хворих здійснювали в гінекологічних відділеннях Івано-Франківського міського пологового будинку та на базі приватної клініки «Екстрамед». Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Усім жінкам до- та в динаміці лікування проводили клінічне обстеження, тривалість менструальних кровотеч. Розміри матки визначали за допомогою УЗД – дослідження, застосовуючи математичну формулу $V = D \times S \times W \times 0,521$, де V – об'єм, D – довжина, S – ширина, W – передньо-задній розмір.

Використовували гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином) та електронно-мікроскопічний методи дослідження. Для гістологічного дослідження шматочки ендометрію фіксували в нейтральному формаліні, виготовляли парафінові блоки, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Виготовляли ультратонкі зрізи, які

вивчали під електронним мікроскопом ПЭМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів.

Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою цифрової ССД – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

При бімануальному дослідженні у всіх жінок виявлялась збільшена, щільної консистенції матка, нерідко з горбистою поверхнею, розміри якої у 28 (46,67%) жінок відповідали 5-8 тижням вагітності, у 32 (53,33%) – 9-12 тижням вагітності (табл. 1). Збільшені придатки матки виявлялись у 12 (20%) пацієнток. Спайковий процес органів малого тазу при гінекологічному обстеженні запідозрений у 14 (23,33%) хворих і проявлявся одно- або двобічним ущільненням додатків та обмеженою рухомістю матки.

*Таблиця 1
Розміри матки і додатків при бімануальному обстеженні*

Показники	Групи хворих			
	1 а (n=40)		1 б (n=20)	
	абс. к.	відн. %	абс. к.	відн. %
Розміри матки:				
5-8 тижнів	23	57,5	4	20
9-12 тижнів	17	42,5	16	80
Збільшення додатків	9	22,5	5	25

З метою виявлення патології ендо- і міометрію всім жінкам проведено трансабдомінальне ультразвукове дослідження.

При ультразвуковому дослідженні діагностувалась збільшених розмірів матка з неоднорідною ехоструктурою. При цьому форма матки була незмінною. В дні та тілі діагностувались від одного до трьох утворень округлої форми із чітким рівним контуром, частіше гіпоехогенної структури, розмірами від 0,5 до 6,0 см у діаметрі. Іноді вузли мали однорідну гіперехогенну структуру або гіпо- і анехогенні зони в центрі утворення, що свідчить про наявність дегенеративних і регресивних змін у патологічному осередку внаслідок переважаючого сполучнотканинного компоненту.

У досліджуваній групі жінок середній об'єм матки склав $186,4 \pm 5,48 \text{ см}^3$ (контроль $71,01 \pm 2,68 \text{ см}^3$, $p < 0,0002$). Найчастіше у 65% випадків діагностувались інтрамуральні вузли із центрипетальним ростом, М-ехо яких було відхилене до протилежної стінки матки. У 25% випадків виявлялися субсерозні вузли на ніжці, проте їх було досить складно диференціювати, оскільки вони розташовуються за загальним контуром матки. Середній об'єм вузлів склав $31,4 \pm 2,06 \text{ см}^3$. Початкові форми фіброміоми найбільш чітко діагностуються при трансвагінальному скануванні.

У 18 (30%) хворих із фіброміомою матки виявлялись ехографічні ознаки полікістозних змін у яєчниках (збільшення за рахунок довжини розмірів яєчників, численні гіпоехогенні включення діаметром від 2 до 12 мм по периферії, гіперплазія стромального компоненту, незважаючи на наявність домінантного фолікула або жовтого тіла).

У 52 (86,67%) жінок під час ультразвукового дослідження діагностувався патологічно змінений ендометрій, який характеризувався підвищенням ехогенності та наявністю дрібних ан- та гіпоехогених включень діаметром до 5 мм (кістозно розширені залози), контури базального шару

були нерівними, місцями переривчасті. Товщина ендометрію в жінок 1а підгрупи у I-шу фазу менструального циклу становила $12,74 \pm 1,35 \text{ мм}$ (контроль $4,32 \pm 0,56 \text{ мм}$, $p < 0,003$), у II фазу менструального циклу – $18,56 \pm 1,24 \text{ мм}$ (контроль $7,26 \pm 1,56 \text{ мм}$, $p < 0,001$). Товщина ендометрію в жінок 1 б підгрупи також статистично достовірно була збільшеною і відповідно становила $11,73 \pm 2,15 \text{ мм}$ ($p < 0,001$) та $18,23 \pm 1,18 \text{ мм}$ ($p < 0,01$).

Всім жінкам проведено лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки. За результатами гістологічного дослідження, у 43 (71,67%) випадках відмічалась комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (у 1а підгрупі – 32 жінок, у 1б – 11), у 9 (15%) – проста залозиста гіперплазія ендометрію (у 1а підгрупі – 5 жінок, у 1б – 4), у 8 (13,33%) – проста кістозна гіперплазія ендометрія (у 1а підгрупі – 3 жінок, у 1б – 5).

На гістологічних препаратах комплексна залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія характеризується наявністю китичкоподібно розширених залоз, які хаотично розподіляються в стромі (рис. 1). Ці залози у вигляді дрібних пухирців можна розрізнити на препаратах макроскопічно. Відсутній поділ ендометрію на щільний та губчастий шари. Слід відмітити, що у 14 жінок виявляється залозисто-кістозна гіперплазія неактивної форми (рис. 1 б). Вона виникає в умовах тривалої дії на ендометрій низьких рівнів естрогенів. Ендометрій при ній нагадує нефункціонуючий. Ядра епітеліоцитів темні, цитоплазма базофільна. Строма склеротично змінена, компактна, багата аргірофільними волокнами. У 18 жінок (30%) спостерігається залозисто-кістозна гіперплазія активної форми (рис. 1 а). Цитоплазма та ядра епітеліальних клітин слабо зафарбовуються. У залозах можна виявити світлі клітини, які розміщуються групами. В стромі багато молодих клітин, які знаходяться у стані мітозу.

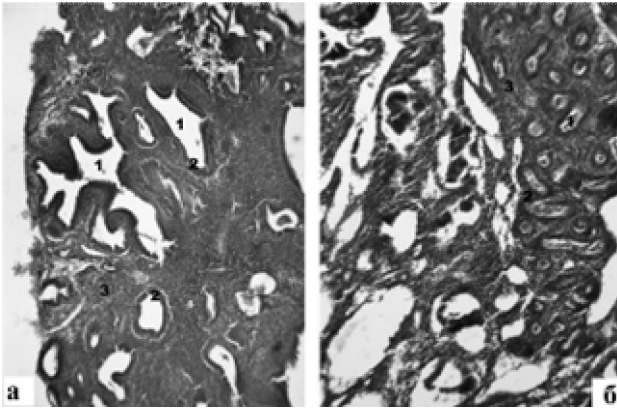


Рис. 1. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: а, б) ок. 10, об. 20.

Позначення: 1 – просвіт залози, 2 – епітелій, 3 – строма

На ультраструктурному рівні найбільш виражених змін зазнають епітеліальні клітини. Ядра їх неправильної форми мають матрикс помірної електроннооптичної щільності, інколи містять одне ядрце. Цитоплазма гомогенна, помірної електроннооптичної щільності, клітинні органели слабо диференціюються. У мітохондріях відмічається руйнування крист. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, на їх поверхні прикріплені поодинокі рибосоми. Базальна мембрана потовщена. Строма набрякла та розпушена. Мезенхімальні клітини мають полігональну форму. Каріоплазма помірної електронно-оптичної щільності містить 1-2 ядрця. У пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки зустрічаються тканинні базофіли. Значних морфологічних змін зазнають артеріоли. У їхньому просвіті наявні еритроцитарні складжі. Місцями відмічається десквамація ендотеліоцитів та оголення внутрішньої еластичної мембрани. В цитоплазмі ендотеліоцитів виявляється велика кількість середнього розміру вакуолей, підвищується рухливість люменальної поверхні плазмолеми з розвитком ознак мікрокламатозу. Ядра міоцитів збільшуються за розмірами, їхня каріоплазма є помірної електронно-оптичної щільності, у цитоплазмі відмічаються від 5 до 8 електронно-щільних лізосом з негомогенним вмістом. Периваскулярний просвіт розширений.

Через 3 місяці лікування, за даними ультразвукового дослідження товщина ендометрію статистично достовірно зменшується, порівняно з показниками до лікування і становить у 1а підгрупі $4,31 \pm 0,26$ мм ($p < 0,001$), у 1б – $4,56 \pm 0,42$ мм ($p < 0,001$), що відповідає нормальним показникам для постменопаузи і є свідченням атрофічних змін. М-ехо характеризується однорідною структурою з чіткими рівними контурами базального шару і рівномірно підвищеною ехогенністю. Спостерігається статистично значуще зменшення об'єму матки у 1а підгрупі до $113,48 \pm 2,23$ см³ ($p < 0,001$), у 1б – до $123,76 \pm 3,84$ см³ ($p < 0,003$), порівняно з показниками до лікування. Зменшу-

ються і об'єми фіброматозних вузлів у 1а підгрупі до $10,24 \pm 0,12$ см³ ($p < 0,001$), у 1б – до $5,3 \pm 0,14$ см³ ($p < 0,003$). При аспіраційній біопсії у жінок досліджуваної групи спостерігається перехідний ендометрій, який характеризується ознаками помірно вираженої залозистої гіперплазії, що виникає під впливом низьких доз естрогенів. Спостерігається нерівномірне розташування залози в стромі (рис. 2), деякі з них кістозно-розширені. Ядра епітелію в залозах розташовуються в один або декілька рядів. Щільність стромі в різних ділянках є різною.

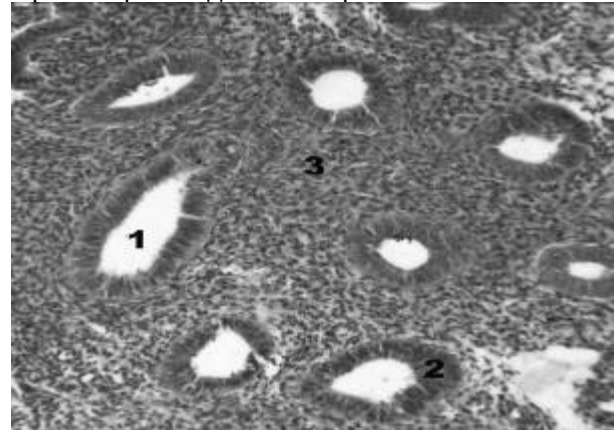


Рис. 2. Гістологічна структура ендометрію через три місяці від початку лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

Позначення: 1 – просвіт залози, 2 – епітелій, 3 – строма

На субмікроскопічному рівні спостерігаються невеликі овальної форми епітеліальні клітини які з'єднуються між собою за допомогою десмосом. Ядра їхні світлі за рахунок маргінально розміщеного хроматину містить 1-2 ядрця. Цитоплазма помірної електронно-оптичної щільності вузьким обідком оточує ядро та містить мало органел.

Через шість місяців від початку лікування М-ехо характеризується однорідною структурою за винятком ділянок, де наявні фіброматозні вузли. Товщина ендометрію в жінок 1а (1б) підгрупі в I фазу менструального циклу складає $4,16 \pm 0,51$ мм ($5,36 \pm 0,32$ мм) ($p < 0,001$), у II фазу менструального циклу – $6,14 \pm 0,71$ мм ($8,23 \pm 0,42$ мм) ($p < 0,001$), що є статистично достовірно менше у порівнянні з показниками до лікування та не відрізняються від контрольних показників. У жінок 1а підгрупи об'єми матки і фіброматозних вузлів, порівняно з попереднім терміном не змінилися і відповідно становили $114,34 \pm 5,12$ см³ ($p > 0,05$) та $10,82 \pm 0,08$ см³ ($p > 0,05$). Натомість у підгрупі 1б вище вказані показники статистично достовірно зросли, порівняно з попереднім терміном, і відповідно становили $138,07 \pm 6,35$ см³ ($p < 0,01$) та $19,42 \pm 0,62$ см³ ($p < 0,01$).

При аспіраційній біопсії ендометрій має типову будову в різні фази менструального циклу. У функціональному шарі ендометрію чітко розмежовується глибокий губчастий шар, де залози розміщуються більш щільно, і поверхневий ком-

пактний, у якому переважає цитогенна строма.

На ультраструктурному рівні епітеліальні клітини (рис. 3 а) у фолікуліновій фазі мають витягнену призматичну форму і розміщуються на базальній мембрані в один ряд. На випуклій апікальній поверхні цих клітин, оберненій в просвіт залози, спостерігаються мікрворсинки. В цитоплазмі цих клітин наявні органели загального призначення, серед яких найбільше молодих мітохондрій. Останні розміщуються дифузно по всій цитоплазмі клітини, або у вигляді скупчень біля її базального полюса. Вони мають різну форму: овальну, круглу або подовгувату, темний матрикс у якому слабо диференціюються поздовжньо- і поперечно розміщені кристи.

У лютеїновій фазі кількість мітохондрій у епітеліальних клітинах зменшується, а розміри їх

збільшуються. У цитоплазмі появляється велика кількість гранул глікогену (рис. 3 б), які подекуди утворюють скупчення у базальному відділі клітини, що провокує переміщення ядер у апікальну ділянку. Значного розвитку досягає гранулярна ендоплазматична сітка, її цистерни густо вкриті рибосомами. Комплекс Гольджі представлений диктіосомами і пухирцями.

Спостерігається відновлення ультраструктури капілярів. Їхня стінка представлена ендотеліоцитами з щільними контактами, трьохшаровою базальною мембраною. У дублікатурі базальної мембрани розміщуються веретеноподібної форми відростки перицитів, які, проникаючи через клітинний компонент базальної мембрани, контактують з ендотеліоцитами.

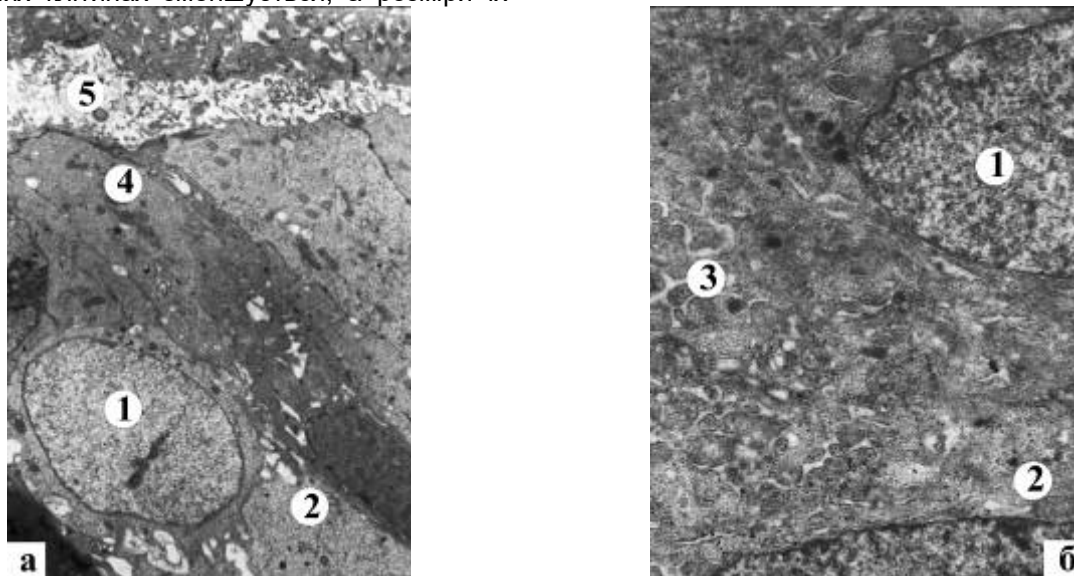


Рис. 3. Ультраструктурні зміни ендометрію (а – фолікулінова фаза, б – лютеїнова фаза) у досліджуваній групі жінок через 6 місяців від початку лікування. Електроннограми. Зб.: а) 4000; б) 8000.

Позначення: 1 – ядро епітеліальної клітини, 2 – гранули глікогену, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрії, 5 – просвіт залози

Таким чином, фіброміома матки у жінок із ожирінням і соматичною патологією поєднується із гіперплазією ендометрію, серед якої найбільш часто діагностується комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (71,6%).

Застосування комплексного лікування приводить до зменшення об'ємів маток від 33% до 40%, фіброматозних вузлів від 51% до 67%, нормалізації структури функціонального і базального ендометрію як на гістологічному, так і на ультраструктурному рівнях. Проте, упродовж всього періоду лікування в підгрупі 1а середні об'єми матки і фіброматозних вузлів були меншими, ніж у підгрупі 1б. Через 6 місяців від початку лікування вони зросли на 13% і 25% у підгрупі 1б. Така різниця в об'ємах маток і фіброматозних вузлів у досліджуваних підгрупах пов'язана, на нашу думку, із застосуванням аторвастатину, який призводить до зменшення маси тіла та зниження кількості жирової тканини, яка є депо

естрогенів в організмі жінки.

Висновок

Застосування статинів у комплексному лікуванні ГППМ у жінок з ожирінням є доцільним, оскільки сприятливо впливає у них на цілу низку супутньої соматичної патології, зменшує явища штучної менопаузи, сприяє відновленню гістологічної і ультраструктурної будови ендометрію у різні фази менструального циклу та пролонгує терапевтичний ефект дії агоніста гонадотропін-релізін гормону через три місяці після його останньої ін'єкції.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження гормонального обміну, об'єму матки і фіброматозних вузлів у більш віддалені терміни після лікування, що в свою чергу дозволить вчасно діагностувати і запобігати рецидивам захворювання.

Література

1. Венціківська І. Б. Диференційне лікування гіперпластичних процесів ендометрію на фоні внутрішнього ендометріозу / І. Б. Венціківська, Л. П. Кузьмук // Здоровье женщины. – 2010. – № 9. – С. 129–131.
2. Куричева Н. Ю. Дифференцированный подход к терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / Н. Ю. Куричева // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 28–32.
3. Scheurig-Muenkler C. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life / C. Scheurig-Muenkler, A. Lembcke, V. Froeling [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 23, № 7. – P 74–79.
4. Voogt M. J. Uterine Fibroid Embolisation for Symptomatic Uterine Fibroids: A Survey of Clinical Practice in Europe / M. J. Voogt, M. J. Arntz, P. N. Lohle [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2010. – Vol. 29, № 12. – P. 395–399.
5. Csatlós E Uterine leiomyoma / E. Csatlós, J. Rigó Jr, I. Szabó [et al.] // Orv. Hetil. – 2010. – Vol. 151, № 42. – P. 1734–1741.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ДИНАМИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Журакивский В. М.

Ключевые слова: фибромиома матки, гиперпластические процессы эндометрия, статины.

Фибромиома матки у женщин с ожирением и соматической патологией сочетается с гиперплазией эндометрия, среди которой наиболее часто диагностируется комплексная неатипичная железистокистозная гиперплазия эндометрия (71,6%). Применение комплексного лечения в течение 3 месяцев приводит к уменьшению объема матки от 33% до 40%, фиброматозных узлов от 51% до 67%, нормализации структуры функционального и базального эндометрия как на гистологическом, так и на ультраструктурном уровнях. Однако на протяжении всего периода лечения в подгруппе 1а средние объемы матки и фиброматозных узлов были меньше, чем в подгруппе 1б. Через 6 месяцев от начала лечения в подгруппе 1б они выросли на 13% и 25%. Такая разница в объемах маток и фиброматозных узлов в исследуемых подгруппах связана, по нашему мнению, с применением аторвастатина в подгруппе 1а, который приводит к уменьшению массы тела и снижению количества жировой ткани. Таким образом, аторвастатин пролонгирует терапевтический эффект действия агониста гонадотропин-релизин гормона через 3 месяца после его последней инъекции.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HYPERPLASTIC UTERINE PROCESSES IN WOMEN WITH OBESITY AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN DYNAMICS OF INTEGRATED TREATMENT

Zhurakivsky V. M.

Key words: uterine fibroids, hyperplastic endometrial processes, statins.

Uterine fibroids in women with obesity and somatic pathologies are typically associated with endometrial hyperplasia, among which complex non-atypical glandular-cystic endometrial hyperplasia (71.6%) is the most commonly diagnosed. The use of integrated treatment for 3 months leads to a decrease in the size of the uterus from 33% to 40%, decrease in sizes of fibroids from 51% to 67%, and results in the normalization of the functional and basal endometrial structures both at the histological and ultrastructural levels. However, throughout the treatment period in the subgroup 1a, the average size of the uterus and fibroids were smaller than in the subgroup 1b. After 6 months from the start of the treatment in the subgroup 1b, they increased by 13% and 25%. Such a difference in the sizes of the uterus and fibroids in the subgroups under study is associated, in our opinion, with the use of atorvastatin in the subgroup 1a that leads to a decrease in body weight and a decrease in the amount of adipose tissue. Thus, atorvastatin prolongs the therapeutic effect of the action of the gonadotropin-releasing hormone agonist 3 months after its last injection.