

О. В. Іванова, К. П. Самунжи, В. В. Бубнов, Г. М. Олейник

# РОЛЬ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСУ ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ ОСЕРЕДКІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Останніми роками значно зросла захворюваність жінок на зовнішній ендометріоз (ЗЕ). Уже багато років учені всього світу вивчають патогенез цього захворювання. Із розвитком сучасних методів діагностики його виявлення не викликає труднощів. Лікування ЗЕ досягло значних успіхів, але досить часто спостерігається рецидив захворювання. Деякі автори вважають, що будь-яка гормонотерапія не ліквідує повністю захворювання на ендометріоз і призводить до тимчасового клінічного ефекту на період вживання гормональних препаратів [1–4]. Резистентність до гормонотерапії, можливо, пояснюється тим, що чутливість рецепторів стероїдних гормонів у ектопічних осередках у деяких випадках відсутня, змінена або знижена. Деякі автори вважають, що не всі ендометріюїдні імплантати мають достатню кількість естрогенових і прогестеронових рецепторів; іноді відмічається неоднаковий вміст рецепторів у межах одного ендометріюїдного осередку. Останнім часом з'явилися повідомлення про дослідження експресії рецепторів стероїдних гормонів у ендометріюїдних осередках імуногістохімічним методом.

**Мета** нашого дослідження — вивчення залежності результативності гормональної терапії ЗЕ від стану експресії рецепторів прогестерону (PR) та ес-

традіолу (ER) в ендометріюїдних осередках.

## Матеріали та методи дослідження

На базі Університетської клініки ОДМУ було обстежено 38 жінок із ЗЕ. Усім пацієнткам проводили оперативне втручання з діагностичною та лікувальною метою; в усіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно. Всім хворим у післяопераційному періоді призначена терапія одним із депонованих представників групи агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону 1 раз на 28 днів протягом 3 міс. Під час оперативного втручання було взято матеріал для імуногістохімічного аналізу. Дослідження експресії PR та ER проводили з використанням реактивів фірми DAKO CORPORATION (USA).

Сутність імуногістохімічного методу полягає у реакції антигену та антитіла. Імуногістохімічне дослідження проводили авідин-біотиновим методом. Серійні парафінові зрізи тканин товщиною 4–6 мкм підлягають депарафінізації та дегідратації за допомогою ксилолу та спирту протягом 18 хв. Демаскування антигену проводять за допомогою цитратного буфера у пароварці протягом 30 хв. Кожний наступний етап супроводжується попередньою промивкою дистильованою водою або трис-NaCl-буфером. Блокування ендогенної пероксидази проводять 3%-м розчином перекису водню впродовж 10 хв.

Далі на скло зі зрізом наносять 50–100 мкл нормальної блокуючої сироватки та розміщують його у вологій камері. Інкубація з первинними специфічними антитілами відбувається впродовж 1 год у термостаті при температурі + 37 °С. Після двократного промивання у трис-NaCl-буфері (по 5 хв) зразки інкубують з іншими біотинільованими антитілами при кімнатній температурі протягом 30 хв. Аналогічно виконують інкубацію з авідин-біотин-пероксидазним комплексом.

Наступним етапом є проявлення антигену діамінбензидином. Для контрастного забарвлення використовують гематоксилін-еозин упродовж 1 хв. Останній етап — вміщення зразків у бальзам. Результати дослідження рецепторів стероїдних гормонів оцінюють за допомогою системи Histo Score. Підрахунок включає інтенсивність імуногістохімічного забарвлення, що оцінюється за 4-бальною шкалою, та процент забарвлених клітин і являє собою суму добутоків процентів, які характеризують частку клітин із різною інтенсивністю забарвлення, на бал, що відповідає інтенсивності забарвлення. Формула підрахунку така:

$$\text{Histochemical score} = \sum P(i) \cdot i,$$
де  $i$  — інтенсивність забарвлення (від 0 до 4 балів);  $P(i)$  — процент клітин, забарвлених із різною інтенсивністю.

Результат оцінюється так: в інтервалі 0–10 — негативна експресія рецепторів прогестерону



й естрадіолу; від 10 до 100 — слабозитивна; від 100 до 300 — позитивна.

### Результати дослідження та їх обговорення

Всі пацієнтки пред'являли скарги, типові для хворих на ендометріоз (таблиця). Показаннями для оперативного втручання були: синдром хронічного тазового болю у 16 (42,1 %) пацієнток, кісти яєчників у 15 (39,4 %) випадках, безплідність у 6 (15,7 %) хворих, міома матки в 1 (2,6 %) випадку.

Після комплексного обстеження та оперативного втручання виявлено, що у 12 (31,6 %) пацієнток спостерігалися тільки ендометріодні кісти, у решти — перитонеальний ендометріоз із різною локалізацією, ретроцервікальний ендометріоз окремо та в поєднанні з ендометріодними кістами яєчників. Ендометріоз I стадії зустрічався в 4 (10,5 %) випадках; 3E II стадії — у 17 (44,7 %), III стадія була у 16 (42,1 %), IV — в 1 (2,6 %) пацієнта.

Після отримання результатів дослідження рецепторів стероїдних гормонів пацієнтки були розподілені на такі групи: 1-ша група (6 пацієнток), у яких відмічалася негативна експресія ER та PR; 2-га група (8 пацієнток) — негативна експресія ER та позитивна експресія PR; 3-тя група (9 пацієнток) — негативна експресія PR та позитивна експресія ER; 4-та група (15 пацієнток) — виявлена експресія PR та ER. Пацієнтки 1-ї групи скаржилися на між-

менструальні кров'яністі виділення в 5 (83,3 %) випадках, альгоменорею — у 5 (83,3 %), диспареунію — у 2 (33,3 %) випадках, хронічний тазовий біль, який посилювався перед менструацією, в усіх пацієнток протягом 1 року та більше. На первинну безплідність скаржилися 2 (33,3 %) хворі. При проведенні більш детального обстеження у 1 (16,6 %) випадку виявлена негативна проба Шуварського. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) у 2 (33,3 %) пацієнток позаду шийки матки виявлено утворення з чіткими контурами з неоднорідною ехогенністю, наявність ендометріодних кіст припускалася в 3 (50,0 %) випадках. Після проведення операції встановлено діагноз 3E II стадії в 2 (33,3 %) випадках, III стадії — в 3 (50,0 %) хворих, IV стадії у 1 (11,1 %) пацієнтки.

Пацієнтки другої групи скаржилися на хронічний тазовий біль у 6 (75,0 %) випадках, диспареунію — у 3 (37,5 %), перименструальні кров'яністі виділення «шоколадного кольору» — у 5 (62,5 %). Альгоменорея спостерігалась у 5 (62,5 %) випадках. Основною скаргою у 4 (50,0 %) пацієнток другої групи була безплідність. При детальнішому обстеженні безплідних пар встановлено, що у 2 (25,0 %) випадках наявна патологічна спермограма чоловіка та негативна проба Шуварського. При проведенні гістоскопії та метросальпінгографії у 1 (12,5 %) хворої виявлена дворога матка. Оцінка

графіка базальної температури показала, що у 3 (37,5 %) хворих, які скаржилися на безплідність, спостерігалася недостатність лютеїнової фази. За даними УЗД, наявність ендометріодних кіст припускали в 6 (75,0 %) випадках, що підтвердилося при операції; при цьому в 2 (25,0 %) пацієнток це супроводжувалося ретроцервікальним ендометріозом. Після оперативного втручання 3E II стадії виявлений у 3 (37,5 %) випадках, III стадії — у 5 (62,5 %) хворих.

При обстеженні пацієнток 3-ї групи основними скаргами були: хронічний тазовий біль — у 7 (77,8 %) випадках, альгоменорея — у 3 (33,3 %) хворих, міжменструальні кров'яністі виділення «шоколадного» кольору — у 4 (44,4 %) випадках, диспареунія — у 2 (22,2 %) хворих. Безплідність була у 2 (22,2 %) пацієнток. При детальному обстеженні безплідних пар у 1 (11,1 %) випадку виявлена патологічна спермограма чоловіка та негативна проба Шуварського. За даними метросальпінгографії в однієї пацієнтки була виявлена правобічна трубина оклюзія. Недостатність лютеїнової фази при дослідженні графіків базальної температури спостерігалась у 1 хворої. При проведенні УЗД у 4 (44,4 %) пацієнток припускалася наявність ендометріодних кіст яєчників, у однієї — ендометріоз шийки матки. При оперативному втручанні з подальшим гістологічним дослідженням діагноз 3E був підтверджений у всіх пацієнток, при цьому 3E II стадії виявлено у 4 (44,4%) хворих, III стадії — у 5 (55,5 %) осіб.

При обстеженні пацієнток 4-ї групи на доопераційному етапі виявлено таке: на хронічний тазовий біль скаржилися 7 (46,7 %) пацієнток, диспареунію — 2 (13,3 %) хворі, перименструальні кров'яністі виділення «шоколадного» кольору — 9 (60,0 %) пацієнток; при цьому у 5 (33,3 %) хворих спостерігалась альгоменорея; у 2 (13,3 %) пацієнток

Таблиця

Скарги виявлені в обстежуваних хворих із зовнішнім ендометріозом

Скарги	Кількість пацієнток	
	Абс.	%
Синдром хронічного тазового болю	26	68,4
Альгоменорея	18	47,3
Диспареунія	9	23,6
Безплідність	8	21,0
Перименструальні кров'яністі виділення	23	60,5



була первинна безплідність. При дослідженні спермограми чоловіка не виявлено патології. Також при проведенні МСГ, гістероскопії у пацієнтки не було встановлено патології матки та маткових труб. При УЗД у 4 (26,7 %) пацієнток знайдено ознаки ендометріюїдних кіст яєчників, одна з хворих мала супровідну патологію — міому матки великого розміру. Після операції встановлено, що I стадія ЗЕ зустрічалася в 4 (26,7 %) випадках, II стадія — у 8 (53,3 %) пацієнток, III стадія — у 3 (20,0 %) хворих.

Обсяг оперативних втручань у обстежуваних пацієнток із ЗЕ складався з таких елементів: видалення ендометріюїди з коагуляцією ложа, резекція яєчника, висічення ділянок очеревини з гетеротопіями, електрорапоризація вогнищ ендометріюїду, абляція крижово-маткових зв'язок, адгезіолізис та інші — за характером супровідної гінекологічної патології.

Після призначення гормональної терапії в післяопераційному періоді проводився моніторинг стану пацієнток наступні 6 міс.

Ефективність комбінованого лікування в обстежуваних пацієнток при моніторингу протягом 6 міс після закінчення гормонотерапії дорівнювала 78,9 %. При цьому розподіл ефективності за групами був таким: у 1-й групі — 66,7 %, в 2-й — 62,5 %, у 3-й — 85,7 %, у 4-й — 86,7 %.

У 1-й групі 4 (66,6 %) пацієнтки після проведення гормонотерапії відмічали покращання стану. Відновлення симптомів захворювання було у 2 (33,3 %) хворих через 3 і 6 міс після проведення гормонотерапії: в 1 (16,6 %) хворій синдром хронічного тазового болю, перименструальні кров'янисті виділення з альгоменореєю спостерігалися вже через 3 міс після лікування, а через 6 міс виник рецидив ендометріюїдної кісти; у другій спостерігався рецидив кісти та хронічного тазового болю через 6 міс після лікування.

У пацієнток 2-ї групи після проведення гормональної те-

рапії через 2–4 міс залишилися скарги на альгоменорею у 2 (25,0 %) випадках, перименструальні кров'янисті виділення — у 2 (25,0 %) хворих. Тазові болі знову виникли у 3 (37,5 %) пацієнток, у 2 (25,0 %) з яких відновилися скарги на диспареунію після 6 міс гормонотерапії. За даними УЗД, у 1 (12,5 %) хворій спостерігався рецидив кісти яєчника через 5 міс після гормонотерапії.

У пацієнток 3-ї групи ефект від гормонотерапії був доволі добрий. Лише одна пацієнтка припинила прийом агоніста гонадотропін-релізинг-гормону вже після другої ін'єкції через побічну дію (поява ознак гіпоестрогенії). Відновлення симптомів ЗЕ було встановлено в 1 (12,5 %) випадку у хворій з ендометріюїдною кістою. Тазовий біль відновився після 3 міс лікування, а появу альгоменореї та перименструальних кров'янистих виділень відмічено через 6 міс після гормонотерапії. Також у цієї хворій спостерігався рецидив ендометріюїдної кісти.

Загалом пацієнтки 4-ї групи відмічали значне покращання стану, лише у 2 (13,3 %) випадках відновилися скарги на тазовий біль через 5–6 міс після гормонотерапії.

Результати лікування після гормонотерапії протягом 6 міс агоністами гонадотропін-релізинг-гормону засвідчили, що найкращий ефект відмічався у пацієнток 4-ї групи. Можна припустити, що пацієнткам 2-ї групи доцільно було б призначити лікування гестагенними препаратами через наявність в осередках ендометріюїду в цих пацієнток рецепторів прогестерону. Можливо, саме призначення гестагенів або комбінації агоністів гонадотропін-релізинг-гормону з гестагенами пацієнткам 2-ї групи може дати виразніший клінічний ефект, ніж призначення лише агоністів гонадотропін-релізинг-гормону.

Після аналізу розподілу ступеня тяжкості ендометріюїду та рецепторного статусу можна зробити висновок про зменшення кількості рецепторів стероїдних гормонів із прогресуван-

ням захворювання, що може мати два пояснення. По-перше, низький вміст рецепторів може свідчити про більш автономний і агресивний ріст осередків ендометріюїду, що не піддається регуляторному впливу власного гормонального фону жінки. По-друге, можна припустити, що зниження кількості рецепторів відбувається вже в процесі захворювання з його прогресуванням, що є передумовою для ранньої діагностики та лікування захворювання з більш вираженим клінічним ефектом цього лікування. Відмічено менший вміст рецепторів гормонів у ендометріюїдах, що може пояснювати практично їхню нечутливість до консервативної терапії.

## Висновки

Попри значні успіхи в лікуванні ЗЕ, результат не завжди збігається з бажаною метою. Доволі часто спостерігається рецидив захворювання. Поява імуногістохімічного методу дослідження експресії ER та PR пояснює причину не завжди очікуваної ефективності гормонотерапії. Тому, на нашу думку, застосування цього методу в діагностиці ендометріюїду дозволить індивідуалізувати лікувальну тактику, внаслідок чого покращатимуться результати лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 316 с.
2. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. Эндометриозная болезнь. — СПб., 2002. — 452 с.
3. Синдром хронических тазовых болей у женщин. Лапароскопия в диагностике та лікуванні синдрому хронічних тазових болей: Метод. рекомендації / В. М. Запорожан, І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська та ін. — Одеса, 2005. — 15 с.
4. Кира Е. Ф., Ермолинский И. И., Мелько А. И. Эндометриозная болезнь. Современные принципы лечения // Гинеколог. — 2005. — № 6. — С. 23-33.
5. Кулаков В. И. Применение Бусерина-депо-агониста гонадотропін-релизинг-гормона в гинекологии: Посobie для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 8 с.

