

СОСТОЯНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Проф. Н. А. ЩЕРБИНА, доц. Т. Л. ВЕСИЧ, проф. И. Н. ЩЕРБИНА, Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Проведено исследование состояния рецепторов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде с гистологически подтвержденным диагнозом гиперплазия эндометрия. Установленный уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki-67 может способствовать прогнозированию течения заболевания и дифференцированному подходу при выборе лечебной тактики у больных с гиперплазией эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, прогестероновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, маркеры пролиферации.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у пациенток детородного возраста является одной из причин снижения репродуктивного здоровья. Диагноз ГЭ ставится на основании субъективных морфологических критериев измененной ткани эндометрия [1]. Механизм развития патологических пролиферативных процессов регулируется стероидными гормонами, цитокинами и эпидермальными факторами роста [2].

В настоящее время считается, что ведущая роль в развитии ГЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия. Влияние повышенной концентрации эстрогенов на рецепторы в эндометрии оказывает пролиферативный эффект и обуславливает развитие ГЭ. В этой связи особенно важно определять состояние эндометрия в перименопаузальном периоде, так как именно в это время происходит глубокая перестройка в гормональном статусе женщины [3].

В нарушении тканевого гомеостаза эндометрия важную роль играет дисбаланс процессов апоптоза и пролиферации, причем последний несколько преобладает [4]. В организме женщины регулярно происходят циклические изменения эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла путем изменения межклеточного матрикса в соответствии с гормональным статусом организма [5]. Вероятно, этим можно объяснить многообразие различных сочетаний патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования патологии эндометрия [6].

В настоящее время используется классификация, предложенная ВОЗ, согласно которой выделяют простую и сложную гиперплазии в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, а также учитывают наличие или отсутствие клеточной атипии [7].

При гистологическом исследовании простой типичной гиперплазии отмечается повышение

количества стромальных и железистых элементов без структурной перестройки эндометрия. В железистой и железисто-кистозной гиперплазии происходит много идентичных по гистологической структуре процессов, однако степень их выраженности отличается тем, что активная пролиферация желез и стромы эндометрия сопровождается расширением желез и образованием кист [8].

Простая атипичная гиперплазия встречается довольно редко и отличается тем, что сопровождается атипией клеток желез, в которых структурные изменения отсутствуют [9].

Сложная ГЭ (без атипии) предполагает изменение расположения желез, их формы и размера, уменьшение выраженности стромального компонента. Этот вариант соответствует нерезко выраженной аденоматозной гиперплазии, при которой наблюдаются структурные изменения ткани при отсутствии клеточной атипии [10].

Сложная атипичная ГЭ характеризуется выраженной пролиферацией железистого компонента с явлениями атипии, которые обнаруживаются на тканевом и клеточном уровнях, но еще без инвазии базальной мембраны железистых структур [11].

Сложность диагностики ГЭ нередко приводит к неоправданному назначению некоторых гормональных препаратов, повторным лечебно-диагностическим выскабливаниям полости матки, эндоскопическим вмешательствам в виде резекции и абляции эндометрия и гистерэктомии [12].

Для остановки развития патологических процессов клеточной пролиферации необходимо осуществить коррекцию всех трех сигнальных каскадов стероидных гормонов, цитокинов и эпидермальных факторов роста [13].

Совершенствование методов диагностики, профилактики и прогнозирования ГЭ позволит предотвратить развитие и рецидивы данной патологии и будет способствовать сохранению здоровья женщин.

Цель данного исследования — определить состояние рецепторов эндометрия женщин в перименопаузе с диагнозом ГЭ для прогнозирования течения заболевания и выбора лечебной тактики.

Под нашим наблюдением находились 110 женщин в возрасте от 47 до 52 лет, находящихся в перименопаузальном периоде, с гистологически подтвержденным диагнозом ГЭ. Пациентки были разделены на две клинические группы: 1-ю составили 58 больных с железистой ГЭ (ЖГЭ); 2-ю — 52 женщины с аденоматозной ГЭ (АГЭ). Для сравнения было обследовано 20 женщин в перименопаузе с гипоплазией эндометрия, вошедших в контрольную группу.

Всем женщинам проводили раздельное диагностическое выскабливание слизистой с последующим морфологическим исследованием полученного материала.

При гистологической диагностике использовали критерии, рекомендованные ВОЗ, и классификации предраковых изменений эндометрия Б. И. Железнова (нерезкая и выраженная формы ГЭ) [7]. В связи с этим каждая клиническая группа была разделена на две подгруппы: в подгруппу 1-а вошли 32 женщины с нерезкой ЖГЭ; 1-б — 26 больных с выраженной формой ЖГЭ; подгруппу 2-а составили 28 пациенток с нерезкой АГЭ; 2-б — 24 больных с выраженной формой АГЭ.

Комплексное обследование, которое проводили всем пациенткам, включало клинические и параклинические методы исследования (согласно приказам МЗ Украины от 29.12.2003. № 620 и от 31.12.2004. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). При сборе анамнеза мы обращали внимание на состояние менструальной и детородной функций, наличие тазовой боли, изучали соматический статус, характер перенесенных оперативных вмешательств и их последствия.

Каждая вторая из обследованных больных имела избыточную массу тела, каждая третья — заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. Количество беременностей, родов и абортотворения у пациенток 1-й и 2-й групп существенно не отличалось от показателей женщин контрольной группы, но обращал на себя внимание высокий индекс абортов (3–4 аборта на одни роды). Внутриматочную контрацепцию использовали 16,6% женщин, оральные контрацептивы — 20,5%.

Ультрасонография выполнялась на аппарате Алюка 88Б-1700 (Япония) с функциями цветного доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии.

При определении рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) использовали моноклональные антитела, маркеры пролиферации Ki-67. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике серийных срезов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel.

Известно, что важное значение в нарушении гомеостаза эндометриальной ткани имеет дисбаланс процессов апоптоза и пролиферации с относительным преобладанием последнего. В течение менструального цикла происходят циклические изменения эндометрия в соответствии с гормональным статусом организма женщины.

Гормонрецепторное влияние на рецепторный аппарат эндометрия состоит из нескольких этапов. Свободные фракции половых стероидов путем диффузии поступают в гормончувствительную клетку, где взаимодействуют со специфическими лигандсвязывающими доменами рецепторов [14]. Рецепторы, активированные эстрадиолом или прогестероном, взаимодействуют со специфическими белковыми участками ДНК, ответственными за гормональный ответ, приводя к активации синтеза мРНК. Состояние рецепторного аппарата эндометрия зависит от возраста пациентки и характера его патологии. В перименопаузе наблюдается снижение концентрации стероидных рецепторов пропорционально длительности и форме патологии [15]. При ЖГЭ содержание РЭ повышено, при атипической гиперплазии наблюдается постепенное их уменьшение, а при раке эндометрия эстрогеновые рецепторы практически отсутствуют [16]. Своевременная диагностика каждого из вариантов ГЭ с учетом рецепторного профиля эндометрия способствует индивидуальному подходу к выбору лечебной тактики.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что тяжесть гинекологической и соматической патологии у наблюдаемых пациенток увеличивалась с их возрастом и была наибольшей у больных с АГЭ.

Имуногистохимическое исследование состояния рецепторов эндометрия, взятых при диагностическом выскабливании матки, показало увеличение экспрессии РП при повышенном или сохраненном уровне экспрессии РЭ у больных подгруппы 1-а ($n = 32$) с нерезкой ЖГЭ. У больных подгруппы 1-б ($n = 26$) с выраженной формой ЖГЭ на фоне сохраненного уровня экспрессии РЭ наблюдалось небольшое повышение уровня маркера пролиферации Ki-67.

Уровни экспрессии РП с увеличением возраста больных имели тенденцию к уменьшению. Наблюдалось также уменьшение экспрессии РЭ и РП при наличии в анамнезе более трех выскабливаний слизистой оболочки матки, хронического эндометрита, хронической рецидивирующей урогенитальной инфекции.

Имуногистохимическое исследование образцов эндометрия, взятых при диагностическом выскабливании матки у пациенток подгруппы 2-а ($n = 26$) с нерезкой АГЭ, показало снижение экспрессии РЭ и РП, однако уровень маркера пролиферации Ki-67 был отрицательным.

Значительное уменьшение экспрессии РЭ и РП установлено в подгруппе 2-б ($n = 24$), у пациенток которой ГЭ сопровождалась выраженной формой АГЭ, параллельно наблюдалось значительное повышение уровня маркера пролиферации Ki-67. В контрольной группе положительная экспрессия РЭ и РП имела место во всех наблюдениях, значение маркеров пролиферации — отрицательное.

Лечебно-диагностические алгоритмы ведения пациенток перименопаузального возраста с ГЭ необходимо проводить с учетом данных анамнеза, клинической картины заболевания, сопутствующей патологии, уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и маркеров пролиферации.

Дифференцированный подход к женщинам в перименопаузальном периоде с учетом состояния рецепторов при ГЭ основывается на клинических и морфологических особенностях заболевания и предполагает системное воздействие на эндокринные и метаболические процессы

в организме. У больных с гиперпластическими процессами эндометрия прежде всего надо учитывать, что удаление патологических изменений ткани слизистой оболочки тела матки при диагностическом выскабливании также является лечебным мероприятием.

В ходе проведенного исследования было показано, что каждому из рассмотренных клинкоморфологических вариантов гиперпластических процессов в слизистой оболочке стенок полости матки у женщин в перименопаузе соответствует определенный уровень пролиферативной активности ядер клеток эндометрия, что обусловлено количеством клеточного генетического материала. Поэтому использование диагностических критериев оценки состояния рецепторов эндометрия может способствовать прогнозированию течения заболевания и дифференцированному подходу при выборе лечебной тактики у больных с изученной патологией.

Список литературы

1. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / И. Б. Антонова.— М., 1999.— 20 с.
2. Chen X. Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance / X. Chen // *Modern Pathology*.— 2009.— Vol. 22, № 3.— P. 699–708.
3. Rattanachaiyanont M. Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: a prospective study / M. Rattanachaiyanont // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*— 2005.— Vol. 31, № 2.— P. 98–106.
4. Панова Е. А. Дифференцированный выбор лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Е. А. Панова.— М., 2012.— 19 с.
5. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей; под ред. В. П. Козаченко.— М.: Бинوم, 2016.— 424 с.
6. Sherman M. E. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification / M. E. Sherman // *Int. J. Gynecol. Pathol.*— 2008.— Vol. 27, № 3.— P. 318–325.
7. Железнов Б. И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия / Б. И. Железнов // *Акушерство и гинекология*.— 1978.— № 1.— С. 10–17.
8. Zaino R. J. Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? / R. J. Zaino // *Int. J. Gynecol. Pathol.*— 2014.— Vol. 19, № 1.— P. 314–321.
9. Макаров О. В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия / О. В. Макаров, П. В. Сергеев, Е. Н. Карева // *Акушерство и гинекология*.— 2003.— № 3.— С. 32–36.
10. Задонская Ю. Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Ю. Н. Задонская.— М., 2009.— 20 с.
11. Пашков В. М. Клинические аспекты гормональной терапии больных гиперплазией эндометрия / В. М. Пашков, К. Р. Бахтияров // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*.— 2004.— № 3.— С. 47–49.
12. Биштави А. Х. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / А. Х. Биштави // *Опухоли женской репродуктивной системы*.— 2012.— № 3–4.— С. 108–112.
13. Морфогенез рака эндометрия как важная составляющая его ранней диагностики / Т. А. Прокопьева, Г. Ф. Латыпова, Е. Е. Горбунова, С. А. Суханов // *Сибирский онкологический журн.*— 2015.— Вып. 51, № 4.— С. 164–166.
14. Манухин И. Б. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) / И. Б. Манухин, Ю. Ю. Табакман, А. Х. Биштави // *Проблемы репродукции*.— 2010.— № 6.— С. 52–58.
15. Horn L. C. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment / L. C. Horn // *J. Int. J. Gynecol. Cancer*.— 2004.— Vol. 14, № 8.— P. 348–353.
16. Vereide A. B. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A. B. Vereide // *Gynecol. Oncol.*— 2013.— Vol. 91, № 3.— P. 526–533.

**СТАН РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІЮ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ
У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ**

М. О. ЩЕРБИНА, Т. Л. ВЕСІЧ, І. М. ЩЕРБИНА, Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Проведено дослідження стану рецепторів ендометрію у жінок у перименопаузальному періоді з гістологічно підтвердженим діагнозом гіперплазія ендометрію. Установлений рівень експресії рецепторів естрогенів і прогестерону, маркера проліферації Ki-67 може сприяти прогнозуванню перебігу захворювання та диференційованому підходу при виборі лікувальної тактики у хворих із гіперплазією ендометрію.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, прогестеронові рецептори, естрогенові рецептори, маркери проліферації.

**THE STATE OF ENDOMETRIAL RECEPTORS AT HYPERPLASTIC PROCESSES
IN PERIMENOPAUSAL WOMEN**

M. O. SHCHERBYNA, T. L. VIESICH, I. M. SHCHERBYNA, D. Sh. TARAVNEKH

The state of endometrial receptors was investigated in perimenopausal women with histologically verified endometrial hyperplasia. Increased expression of progesterone and estrogen receptors, proliferation marker Ki-67 can help to predict the course of the disease and differentiated approach when choosing the treatment strategy in patients with endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia, progesterone receptors, estrogen receptors, proliferation markers.

Поступила 20.12.2016