

ДИФЕРЕНЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЮ

Доц. Т. Л. ВЕСІЧ, канд. мед. наук І. А. КАЧАЙЛО

Харківський національний медичний університет, Україна

Вироблено диференційований підхід до вибору лікувальної тактики та методів оптимізації ведення хворих із гіперпластичними процесами ендометрію, який ґрунтується на клінічних і морфологічних особливостях перебігу захворювання і передбачає системний вплив на ендокринні та метаболічні процеси в організмі.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, лікувальна тактика, диференційований підхід, експресія рецепторів естрогену і прогестерону.

Патологічні проліферативні процеси ендометрію є однією з найактуальніших проблем гінекології у зв'язку з поширенням в останній час цього захворювання, у тому числі у жінок репродуктивного віку [1]. Клінічний перебіг гіперплазії ендометрію (ГЕ) має різноспрямований характер – від рецидивування і прогресування до спонтанної регресії.

Провідна роль у розвитку ГЕ належить надлишковій естрогенній стимуляції у поєднанні з недостатністю прогестеронового впливу, а також порушенням тканинної рецепції, що переважно відбуваються у жінок у перименопаузальному періоді [2]. Чутливість слизової оболонки матки до стероїдів регулюють специфічні цитоплазматичні та ядерні рецептори [3]. Вплив підвищеної концентрації естрогенів на рецептори в ендометрії має проліферативний ефект і зумовлює розвиток ГЕ [4].

Уточнення механізмів розвитку ГЕ дає змогу диференційовано підходити до лікування цієї патології та знаходити можливості для органозберігаючої терапії.

Використання сучасних методів лікування ГЕ з урахуванням індивідуального підходу до терапії цього ускладнення сприятиме підвищенню якості та ефективності надання допомоги хворим, зниженню кількості ускладнень і рецидивів, поліпшенню прогнозу перебігу цього захворювання [5].

Проліферативна активність ендометрію регулюється певними факторами. Ген Ki-67 кодує ядерний білок, який бере участь у мітотичному діленні клітин та активізує їх проліферативну активність. Уміст маркера в незміненому ендометрії корелює із фазами менструального циклу: збільшується у стадії проліферації, досягаючи максимуму наприкінці фолікулярної фази, і знижується у стадії секреції [6].

Естрогени активізують свою біологічну дію за рахунок внутрішньоклітинних рецепторів – ER- α і $-\beta$, які експресуються в ендометрії [7].

Прогестерон відіграє основну роль у ремоделюванні ендометрію і впливає як на епітелій, так і на строму.

У теперішній час терапія похідними до прогестерону препаратами розглядається як найбільш визнаний метод лікування ГЕ. Механізми дії прогестагенів на ендометрій різноманітні. Строма ендометрію високочутлива до дії прогестерону і динамічно впливає на епітелій за допомогою паракринних механізмів регуляції [8].

Мета цього дослідження – визначити диференційований підхід до вибору лікувальної тактики щодо оптимізації ведення хворих із гіперпластичними процесами ендометрію.

Під нашим спостереженням перебувало 80 жінок із гістологічно підтвердженою ГЕ, які були розділені на дві клінічні групи. Першу становили 48 пацієнок із залозистою ГЕ (ЗГЕ), другу – 32 хворі з аденоматозною ГЕ (АГЕ). Для порівняння було обстежено 20 жінок без ГЕ, які сформували контрольну групу.

Усім жінкам робили роздільне діагностичне вишкрібання слизової матки з наступним морфологічним дослідженням отриманого матеріалу.

Для гістологічної діагностики використовували критерії, що рекомендовані ВООЗ, і класифікацію передракових змін ендометрію Б. І. Железнова (нерізка і виражена форми ГЕ) [9], у зв'язку з чим кожна група була розподілена на дві підгрупи: а і б.

У підгрупу 1а увійшли 26 жінок із нерізкою ЗГЕ, у 1б – 22 пацієнтки із вираженою формою ЗГЕ, у 2а – 19 осіб із нерізкою АГЕ, у 2б – 24 хворих із вираженою формою АГЕ.

Жінкам було роз'яснено аспекти необхідності проведення обстеження і лікування. Інформовану згоду на проведення дослідження отримано від усіх пацієнок.

Усі хворі мали регулярний менструальний цикл, яєчниковий резерв відповідав їхньому віку. Жінки перебували у віковому діапазоні від 35 до 52 років (середній вік – $43,5 \pm 2,3$ року), 32,2%

з них перебували в пізньому репродуктивному віці, 67,8% – у періоді перименопаузи. Середній індекс маси тіла (ІМТ) пацієнток становив $27,9 \pm 3,8$. У хворих раніше не було оперативних втручань на органах малого таза. Кількість вагітностей, пологів і абортів в обстежених істотно не відрізнялася від пацієнток контрольної групи, але звертав на себе увагу високий індекс абортів (3–4 на одні пологи). Внутрішньоматкову контрацепцію використовували 16,6% жінок, оральні контрацептиви – 20,5%. Хворі скаржились на маткові кровотечі, частіше ациклічного характеру, контактні кров'яні виділення, іноді – менорагії.

Кожна пацієнтка проходила обстеження, обов'язкові компоненти якого включали: з'ясування акушерсько-гінекологічного анамнезу, наявність екстрагенітальних захворювань, визначення методів контрацепції, об'єктивні дані обстеження, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. У всіх пацієнток було проведено гістологічне дослідження зіскрібка з порожнини матки, ультразвукове дослідження (УЗД), кольпоскопію, гістероскопію.

УЗД матки проводилося на апараті SSA-660A (Toshiba, Японія) за допомогою трансвагінальної ехографії органів малого таза. Допплерометричне дослідження включало кольорове доплерівське картування і спектральну доплерометрію судин матки. Дослідження проводили двічі у динаміці менструального циклу: відразу після завершення менструації (6–8-й день циклу) і в другій фазі менструального циклу (на 5–7-й день після овуляції, що частіше відповідало 20–22-му дню менструального циклу). При УЗД оцінювали розміри і структуру матки, товщину і УЗ-ознаки патології ендометрію. При необхідності для уточнення стану порожнини і слизової оболонки матки до лікування хворим виконували рідинну гістероскопію, що здійснювалась із застосуванням жорсткого 7-міліметрового гістероскопа фірми Karl

Storz (Німеччина) під комбінованим ендотрахеальним наркозом.

Для визначення експресії рецепторів естрагенів (РЕ) та прогестерону (РП) використовували моноклональні антитіла (ДАКО) за допомогою імунопероксидазного методу подвійних антитіл. Оцінка експресії маркерів проліферації Ki-67 і p53 здійснювалася за методикою підрахунку кількості забарвлених ядер на 100 клітин у трьох полях зору. Результат виражався у відсотках і оцінювався за прийнятою шкалою: 1) 0–20% – низька проліферативна активність; 2) 21–50% – помірна; 3) 51–100% – висока. Гістологічні дослідження виконували за стандартною методикою серійних зрізів.

Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовували пакет прикладних програм Statistica 7,0 фірми StatSoft Inc (США) для персонального комп'ютера за програмою в операційному середовищі Statistica for Windows та за допомогою прикладних програм пакета Excel.

Аналіз результатів дослідження показав, що тяжкість гінекологічної та соматичної патології у пацієнток, які спостерігалися, зростала з їхнім віком і була найбільшою у хворих з АГЕ.

УЗД ендометрію показало, що у пацієнток із ГЕ відзначається зміна його товщини і структури, яка в секреторній фазі (12–28-й день) перевищувала 12 мм. При виявленні патологічного утворення у зоні серединного маточного зображення визначали його розміри, локалізацію, оцінювали характер контурів і внутрішню структуру. У нашому дослідженні УЗ-критерії різних видів патології ендометрію розподілилися таким чином (таблиця).

Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрію, отриманих при діагностичному вишкрібанні маткової порожнини, показало збільшення експресії рецепторів прогестерону (РП) при підвищеному або збереженому рівні експресії рецепторів естрогенів (РЕ) та низьку проліферативну актив-

Ультразвукові критерії гіперплазії ендометрію в обстежених жінок у секреторній фазі

Групи	Ультразвукові ознаки патології ендометрію				
	структура	включення	звукопровідність, товщина ендометрію	зовнішній контур зображення	рельєф порожнини
1а, n = 26	Однорідна	(+) Дрібні поодинокі ехопозитивні	Незначно збільшена, 6–8 мм	Рівний	Не змінений
1б, n = 22	Неоднорідна	(+) Дрібні поодинокі ехопозитивні	Збільшена, 9–12 мм	Рівний	Не змінений
2а, n = 19	Неоднорідна	(++) Дрібні множинні ехонегативні	Збільшена, 12–15 мм	Переважно нерівний, іноді відсутність меж із міометрієм	Не змінений
2б, n = 13	Неоднорідна	(+++) Множинні ехонегативні	Збільшена, > 15 мм	Нерівний, з відсутністю меж із міометрієм	Не змінений
Контроль, n = 20	Однорідна	Відсутні	Не збільшена	Рівний	Не змінений

ність (0–20%) маркера Ki-67 і білка p53 у хворих із нерізкою ЗГЕ (підгрупа 1а, $n = 26$). У хворих підгрупи 1б ($n = 22$) із вираженою формою ЗГЕ на тлі збереженого рівня експресії РЕ та РП спостерігалася помірна проліферативна активність (підвищення рівнів маркера проліферації Ki-67 та білка p53 від 21 до 50%) порівняно з групою контролю.

Рівні експресії РП зі збільшенням віку хворих мали тенденцію до зменшення. Зниження експресії РЕ і РП спостерігалось при наявності в анамнезі понад трьох вишкрібавь слизової оболонки матки, хронічного ендометриту, хронічної рецидивуючої урогенітальної інфекції.

Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрію, узятих при діагностичному вишкрібанні маткової порожнини у пацієток підгрупи 2а ($n = 19$) із нерізкою АГЕ, показало зниження експресії РЕ і РП, однак рівень маркера проліферації Ki-67 та білка p53 був помірним (від 21 до 50%).

Значне зменшення експресії РЕ і РП спостерігалось у пацієток 2б підгрупи ($n = 13$), у яких ГЕ супроводжувалась вираженою формою АГЕ та значним збільшенням рівня маркера проліферації Ki-67 і білка p53 (від 51 до 80%). У контрольній групі ($n = 20$) позитивна експресія РЕ і РП відзначалася у всіх обстежених, значення маркерів проліферації були негативними.

З урахуванням даних анамнезу, клінічної картини, супровідних захворювань, рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів та маркерів проліферації було розроблено лікувально-діагностичні алгоритми ведення пацієток із ГЕ.

Диференційований підхід до лікування ГЕ ґрунтується на клінічних і морфологічних особливостях захворювання і передбачає системний вплив на ендокринні та метаболічні процеси в організмі. Плануючи тактику ведення хворих із гіперпластичними процесами ендометрію, перш за все треба враховувати, що видалення патологічно зміненої тканини слизової оболонки тіла матки є лікувальним заходом. Подальша консервативна терапія або оперативне лікування є профілактикою рецидивів захворювання.

Так, хворим із підвищеною експресією РП і збереженим рівнем експресії РЕ та низькою проліферативною активністю ендометрію (1а – підгрупа, $n = 26$) в комплексному лікуванні після вишкрібання порожнини матки пропонували лікування ГЕ за допомогою негормонального препарату, діючою речовиною якого є індол-3-карбінол, який блокує внутрішньоклітинні передачі сигналів, що надходять від ростових факторів і цитокінів. Препарат призначався щодня, в добовій дозі 800 мг протягом трьох місяців. Після проведеної терапії проводилося повторне УЗД органів малого таза, визначення метаболітів естрогену, загального рівня естрогенів, експресії РП і РЕ.

Хворим підгрупи 1б ($n = 26$) з вираженою формою ЗГЕ зі збереженим рівнем експресії РЕ та РП і помірним підвищенням рівня маркерів про-

ліферації Ki-67 та білка p53 рекомендували гормональну терапію синтетичними прогестинами протягом 3–6 міс за загальноприйнятою методикою.

Пацієткам підгрупи 2а ($n = 26$) з нерізкою АГЕ і зниженням експресії РЕ і РП на тлі помірного рівня маркерів проліферації було рекомендовано проведення кріообробки порожнини матки за допомогою рідкого азоту. Маніпуляцію здійснювали маточним наконечником у трьох місцях маткової порожнини з експозицією до 5 хв у кожній.

При значному зменшенні експресії РЕ і РП у хворих підгрупи 2б ($n = 24$) з вираженою формою АГЕ та високою проліферативною активністю маркерів проліферації Ki-67 і білка p53 була проведена тотальна гістероскопічна резекція ендометрію.

Ефективність запропонованих лікувальних підходів оцінювали шляхом клінічного спостереження, визначення стану менструальної функції, динамічного УЗ-контролю, доплерометрії кровообігу в базальному шарі ендометрію і спіральних артеріях, контрольних цитологічних і гістологічних досліджень.

Стійкий лікувальний ефект через 6 міс спостерігався у 86,2% пацієток підгрупи 1а та у 92,9% – підгрупи 1б. У всіх випадках при доплерометрії відзначали зменшення показників швидкостей кровотоку в базальних артеріях матки. Відновлення кровотоку було у трьох хворих із підгрупи 1б, їм надалі було проведено гістеректомію.

У другій групі пацієток спостерігали аналогічні показники ефективності проведеного лікування. Через 6 міс після лікування у хворих підгрупи 2а стійкий клінічний ефект спостерігався у 95,9%, а у 2б – у 93,5% пацієток. За даними ультразвукової кольорової доплерометрії через 7–30 дн після лікування у всіх хворих визначалося припинення кровотоку в базальних і спіральних артеріях матки. Цей ефект спостерігався протягом трьох років. При УЗД іноді виявляли синехії у порожнині матки.

Після проведеного лікування більшість хворих обох груп відзначали поліпшення самопочуття, зникнення скарг і клінічних проявів захворювання. Випадків рецидивів або малігнізації протягом трьох років спостереження не було.

На підставі результатів проведеного дослідження нами сформульовано стандартизовані підходи до індивідуальної терапевтичної тактики, яка могла б бути використана у гінекологічній практиці:

– перед визначенням лікувальної тактики у пацієток із ГЕ бажано провести дослідження активності клітин ендометрію з урахуванням маркерів проліферації Ki 67 і білка p53 та експресії рецепторів до стероїдних гормонів;

– при підвищеній експресії РП і збереженому рівні експресії РЕ, низькій проліферативній активності ендометрію після проведеного фракційного вишкрібання матки пропонується призначати хворим із нерізкою ЗГЕ лікування негормональним

препаратом, діючою речовиною якого є індол-3-карбінол, який блокує внутрішньоклітинні передачі сигналів, що надходять від ростових факторів і цитокінів;

– хворим із вираженою формою ЗГЕ, але зі збереженим рівнем експресії РЕ та РП, помірним підвищенням рівня маркерів проліферації Ki-67 та білка p53 необхідно проводити гормональну терапію синтетичними прогестинами протягом 3–6 міс за загальноприйнятою методикою;

– пацієнткам із нерізкою АГЕ і зниженням експресії РЕ і РП на тлі помірного рівня маркерів проліферації після вишкрібання маткової порожнини рекомендована кріообробка порожнини матки рідким азотом за допомогою спеціального наконечника у трьох точках з експозицією до 5 хв у кожній;

– при значному зменшенні експресії РЕ і РП у хворих із вираженою формою АГЕ та високою проліферативною активністю маркерів проліферації Ki-67 і p53 необхідно проводити оперативне лікування в обсязі тотальної абляції ендометрію за допомогою гістерорезектоскопії або видалення матки;

– після проведеної терапії ГЕ пацієнткам рекомендовано динамічне спостереження (трансабдо-

мінальне/трансвагінальне УЗД) і симптоматичну терапію. Наявність у хворих перименопаузального періоду рецидивуючого поліпозу або ЗГЕ після 6-місячного спостереження вишкрібання маткової порожнини проводиться з діагностичною і лікувальною метою повторно, для подальшої індивідуальної корекції терапії залежно від стану ендометрію;

– при одиночних поліпах малого розміру і ЗГЕ лікування здійснюється комбінованими естроген-гестагенними препаратами з більшою концентрацією гестагенів. У тих випадках, коли у структурі ендометрію діагностовано множинні залозисті або залозисто-фіброзні поліпи розміром понад 5 мм з переважним кістозним компонентом, гормональну терапію необхідно проводити тривало, від 6 міс до 1 року, препаратами тільки прогестагенного ряду під щомісячним УЗ-контролем.

Таким чином, диференційований підхід до лікування гіперпластичних процесів з урахуванням рецепторного профілю ендометрію і рівня експресії маркерів проліферації має значення для ефективності результатів терапії, позитивної динаміки симптомів захворювання та профілактики онкологічних процесів у майбутньому.

Список літератури

1. Татарчук Т. Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология.— 2015.— № 5 (25).— С. 7–13.
2. Кузьмина И. Ю. Оценка активности эндометрия при гиперпластических процессах / И. Ю. Кузьмина // 36. наук. робіт Міжнарод. наук.-практ. конф. «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку», Львів, 27–28 січня 2017 р.— Львів, 2017.— С. 18–21.
3. О тактике ведения больных с атипичической гиперплазией эндометрия / А. Х. Биштави, О. А. Горных, В. Н. Гулиева [и др.] // Проблемы репродукции.— 2014.— № 1.— С. 20–23.
4. 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.
5. Адамян Л. В. Репродуктивные аспекты онкогинекологических заболеваний (обзор литературы) / Л. В. Адамян, В. Б. Носов // Проблемы репродукции.— 2009.— № 3.— С. 9–14.
6. Кузьмина И. Ю. Важливість визначення біомолекулярних маркерів у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія у перименопаузальному періоді / І. Ю. Кузьміна, О. А. Кузьміна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.— 2017.— № 1 (19).— С. 76–80.
7. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform / B. Mulac-Jericevic, R. A. Mullinax, C. Bagchi [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2013.— Vol. 100.— P. 9744–9749.
8. Кузьмина И. Ю. Состояние гиперпластического эндометрия в зависимости от активности ферментов у женщин в перименопаузе / И. Ю. Кузьмина, О. А. Кузьмина // Міжнар. мед. журн.— 2017.— Т. 23, № 2 (20).— С. 41–44.
9. Железнов Б. И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия / Б. И. Железнов // Акушерство и гинекология.— 1978.— № 1.— С. 10–17.

ДИФФЕРЕНЦІРОВАННІ ПІДХОДИ К ВИБОРУ ЛЕЧЕБНОЇ ТАКТИКИ У БОЛЬНИХ С ГІПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Т. Л. ВЕСИЧ, И. А. КАЧАЙЛО

Выработан дифференцированный подход к выбору лечебной тактики и методов оптимизации ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия, который основывается на клинических и морфологических особенностях течения заболевания и предполагает системное воздействие на эндокринные и метаболические процессы в организме.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, лечебная тактика, дифференцированный подход, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона.

**DIFFERENTIATED APPROACHES TO TREATMENT TACTICS
IN PATIENTS WITH HYPERPLASTIC ENDOMETRY PROCESSES**

T. L. VIESICH, I. A. KACHAILO

The differentiated approach to the choice of treatment tactics and optimization methods of management of the patients with hyperplastic processes of endometrium, which is based on clinical and morphological features of the disease course is developed and foresees a systemic influence on endocrine and metabolic processes in a body.

Key words: endometrial hyperplasia, treatment tactics, differentiated approach, expression of estrogen and progesterone receptors.

Надійшла 31.03.2019