

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЮ З УРАХУВАННЯМ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЙОГО СТРУКТУРИ

Канд. мед. наук І. А. КАЧАЙЛО

Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчено морфологічні особливості та стан рецепторів ендометрію при гіперпластичних процесах. Визначено лікувальну тактику з урахуванням тканинного гомеостазу і рецепторного профілю ендометрію. Установлено, що рівні маркера проліферації Ki-67, а також експресії рецепторів естрогенів і прогестерону можуть сприяти прогнозуванню активності гіперпластичного процесу.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрію, прогестеронові рецептори, естрогенові рецептори, маркери проліферації, лікувальна тактика.

Проблема гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) є однією з актуальних у гінекології, що пов'язано з патологією слизової оболонки матки, яка призводить до структурної перебудови її залозистого і стромального шарів [1].

ГПЕ часто супроводжуються матковими кровотечами, рецидивуючим перебігом, складністю диференціальної діагностики і вибору методів лікування. Ця патологія є однією з найчастіших причин госпіталізації жінок у стаціонар [2]. Це зумовлено обмеженими можливостями консервативного лікування у зв'язку із супровідними захворюваннями, високою частотою рецидивування і можливістю малігнізації [3].

У теперішній час діагноз «гіперплазія ендометрію» (ГЕ) ставиться тільки на підставі гістологічного дослідження зіскрібка ендометрію з використанням діагностичних критеріїв, в основі яких лежить оцінка стану його епітеліального і стромального компонентів [4].

ГЕ є поліетіологічним патологічним процесом, розвитку і прогресуванню якого можуть сприяти різноманітні чинники. Одним із найбільш значущих чинників, з яким пов'язують ризик розвитку цієї патології, є гормональні перебудови у репродуктивній системі жінки [5].

Істотну роль у формуванні ГЕ, поряд із порушенням гормонального гомеостазу, мають локальні фактори, що включають стан рецепторного апарату ендометрію, його проліферативної активності та апоптозу [6].

При патологічних станах, що супроводжуються гіперестрогенією, створюються сприятливі умови для пухлинної трансформації ендометрію. Дотепер триває вивчення молекулярних механізмів розвитку різних патологічних станів ендометрію. Розуміння базисних основ індукції клітинного росту, особливо в умовах пухлинної трансформації клітин, є невід'ємною частиною грамотного підходу до управління проліферативною активністю [7].

Естрогени можуть стимулювати ділення клітин ендометрію, які вже мали певні мутації в ДНК або набули їх. Існують літературні дані про можливість розвитку ГПЕ на тлі відсутності гормональних порушень, що свідчить про можливість інших механізмів формування ГЕ [8].

Активаторами проліферативної активності ендометрію в нормі й при патології, крім гормонів, є цитокіни, фактори росту, маркери проліферації, компоненти екстрацелюлярного матриксу [9].

Лікування ГПЕ є важливим питанням гінекології. Одним із найпоширеніших лікувальних методів ГПЕ без атипії залишається проведення гормональної терапії (комбіновані оральні контрацептиви, гестагени, антипрогестини, агоністи гонадоліберину). Однак її ефективність залишається невисокою – 42%. Крім того, консервативне лікування не є диференційованим і не враховує особливості проліферативного процесу [10].

Зміни рецепторного апарату в тканинах ендометрію мають односпрямований характер щодо естрогенових і прогестеронових рецепторів. Однак, за даними деяких авторів, ГЕ без атипії характеризується зниженням експресії як естрогенових рецепторів при простій, так і естрогенових та прогестеронових рецепторів при складній гіперплазії [11].

Вивчення морфологічних особливостей ГПЕ, вираженості проліферативної активності й рецептивності, а також можливості виникнення злоякісної пухлини дають змогу розробити індивідуальну лікувальну тактику зазначеної патології.

Мета цього дослідження – вивчення морфологічних особливостей ГПЕ для розробки лікувальної тактики з урахуванням тканинного гомеостазу і рецепторного профілю ендометрію.

Під нашим спостереженням перебувало 85 жінок у віці від 42 до 50 років із гістологічно підтвердженими ГПЕ. Хворих було розділено на дві клінічні групи: 1-шу становили 42 пацієнтки

із залозисто-кістозною ГЕ (ЗКГЕ), у 2-гу увійшли 43 жінки з аденоматозною ГЕ (АГЕ).

Усім пацієнткам було проведено комплексне клінічне обстеження (згідно з наказом МОЗ України від 24.03.2014. № 205 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). У роботі з хворими ми дотримувалися етичних принципів Гельсінської декларації «Етичні принципи наукових і медичних досліджень за участі людини». Усі пацієнтки дали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні і публікацію його результатів у відкритій пресі.

При зборі анамнестичних даних з'ясувалися скарги пацієнток, особливості менструальної і дітородної функцій, соматичний і гінекологічний анамнези, перенесені оперативні втручання та їх можливі ускладнення.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося за допомогою апарату Aloka 88Б-1700 (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5–7,0 МГц). Під час вивчення ендометрію оцінювали його М-ехо структуру, розмір у передньо-задньому напрямку з урахуванням його форми та контурів. Отримані дані зіставляли з фазою менструального циклу (МЦ) та гормональним профілем жінки. Гормональні обстеження проводили на 6–8-й, 12–14-й і 21–23-й дні МЦ.

Після фракційного діагностичного вишкрібання порожнини матки проводилося морфологічне дослідження отриманого матеріалу з визначенням ступеня вираженості ГПЕ.

Гістологічні дослідження виконували за стандартною методикою серійних зрізів, використовували критерії, рекомендовані ВООЗ, і класифікації передракових змін ендометрію Б. І. Железнова (нерізка і виражена форма ГПЕ) [12].

Для проведення імуногістохімічного дослідження зрізу ендометрію завтовшки 4–6 мкм наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrostPlus та депарафінізували. Для дослідження маркера проліферації Ki-67 використовували моноклональні антитіла. Оцінка імуногістохімічної реакції ґрунтувалася на інтенсивності забарвлення та розподілі імунопозитивних клітин відповідно до існуючих рекомендацій [13].

Стан естрогенових (РЕ) та прогестеронових (РП) рецепторів визначали за допомогою моноклональних антитіл за ступенями їх експресії у ядрах епітеліальних клітин. При аналізі враховували кількість ядер клітин, які прореагували, а також інтенсивність забарвлення.

Ендохірургічне втручання виконували за типовою методикою. Знеболювання здійснювали шляхом комбінованого ендотрахеального наркозу.

Обробка отриманих даних проводилася методом варіаційної статистики і виконувалася за допомогою програми Microsoft Excel, а також статистичного пакета STATGRAPHICS.

Під час обстеження жінок із ГЕ з'ясовано, що у 44 (52,0%) з них була надлишкова маса тіла,

у 23 (27,0%) пацієнток спостерігалися ендокринні захворювання (цукровий діабет, метаболічний синдром, тиреотоксикоз), у 17 (20,0%) — хронічні запальні процеси жіночих статевих органів, в 11 (13,0%) — порушення гепатобіліарної, шлунково-кишкової та серцево-судинної систем. На маткові кровотечі періодично страждали 39 (45,9%) пацієнток (у 1-й групі — 27 жінок, у 2-й — 12).

Середня кількість пологів у жінок обох груп була приблизно однаковою — 2–3, проте індекс абортів був підвищеним (від двох до чотирьох абортів на одні пологи). Внутрішньоматкову контрацепцію використовували 19 (22,4%) жінок, оральні контрацептиви — 30 (35,4%).

Під час аналізу результатів проведеного дослідження було з'ясовано, що тяжкість гінекологічної та соматичної патології у хворих підвищувалася з віком, і в обстежених з АГЕ була більшою, ніж у пацієнток із ЗКГЕ.

Протягом МЦ відбуваються циклічні зміни ендометрію відповідно до фази циклу і гормонального фону організму жінки. Отже, після морфологічного аналізу парафінових зрізів ендометрію кожна група пацієнток була розділена на дві підгрупи. У підгрупу 1а увійшли 26 жінок із нерізкою ЗКГЕ, у 1б — 16 осіб із вираженою формою; підгрупу 2а становили 28 пацієнток із нерізкою АГЕ, 2б — 15 хворих із вираженою формою.

Імуногістохімічне дослідження стану рецепторів ендометрію, взятих при діагностичному вишкрібанні матки, показало зниження експресії РЕ при збереженому рівні експресії РЕ у хворих підгрупи 1а з нерізкою ЗКГЕ. У жінок підгрупи 1б з вираженою формою ЗКГЕ на тлі зниження рівня експресії РЕ спостерігалося незначне підвищення рівня експресії маркера проліферації Ki-67, що збільшує проліферацію у стромі та залозистому шарі, у зв'язку з чим відзначалося посилення проліферативної активності ендометрію в цій підгрупі пацієнток.

При УЗД було виявлено, що у хворих із ГПЕ відзначається зміна товщини і структури ендометрію, яка в секреторній фазі циклу перевищувала 6 мм. УЗ-критерії різних видів патології ендометрію подано у табл. 1.

Проліферативна активність ендометрію регулюється факторами проліферації та геном Ki-67. Останній є маркером проліферативних процесів, оскільки бере участь у кодуванні ядерного білка і тим самим активізує його проліферативну активність. Вміст маркера в нормальному ендометрії відповідає фазам МЦ: підвищується в стадію проліферації, досягає максимального значення в кінці фолікулярної фази і знижується в стадію секреції [14].

Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрію, взятих при діагностичному вишкрібанні матки у пацієнток підгрупи 2а з нерізкою АГЕ, показало зниження експресії РЕ і РП, однак рівень маркера проліферації Ki-67 був негативним.

Ультразвукові критерії гіперплазії ендометрію в обстежених жінок у секреторній фазі менструального циклу

Підгрупи	Ультразвукові ознаки патології ендометрію				
	структура	включення	звукопровідність, товщина ендометрію	зовнішній контур М-ехо	рельєф маткової порожнини
1а, n = 26	Однорідна	(+) дрібні поодинокі ехопозитивні	Незначно збільшена, 6–8 мм	Рівний	Не змінений
1б, n = 16	Неоднорідна	(+) дрібні поодинокі ехопозитивні	Збільшена до 9–12 мм	Рівний	Не змінений
2а, n = 28	Неоднорідна	(++) дрібні множинні ехонегативні	Збільшена до 12–15 мм	Переважно нерівний	Не змінений
2б, n = 15	Неоднорідна	(+++) дрібні множинні ехонегативні	Збільшена > 15 мм	Нерівний, із відсутністю меж із міометрієм	Не змінений

Зниження експресії РЕ і РП у підгрупі 2б, у пацієнток якої ГПЕ супроводжувалися вираженою формою АГЕ, відбувалося зі значним збільшенням рівня маркера проліферації Ki-67.

Зі збільшенням віку хворих рівні експресії РП мали тенденцію до зменшення. Скорочення експресії РЕ і РП також спостерігалось за наявності в анамнезі понад трьох вишкрібань слизової оболонки матки, хронічного ендометриту, хронічної рецидивуючої урогенітальної інфекції.

ГПЕ, мабуть, розвиваються згідно з таким механізмом. Естрогени активізують внутрішньоклітинні естрогенові рецептори РЕ- α і - β , які експресуються в ендометрії [15]. Прогестерон впливає на епітелій і строму тіла матки і відіграє основну роль у зміні структури ендометрію в другій фазі циклу.

Гіперплазія ендометрію є наслідком абсолютної або відносної гіперестрогенії і дефіциту прогестерону, що призводить до надмірного клітинного ділення і зниження апоптозу. Серед причин цього стану найчастішою є дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що нерідко зумовлено психосоматичними розладами [16].

З урахуванням даних анамнезу, клінічної картини, супровідних захворювань, рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів та маркерів проліферації було розроблено алгоритми ведення пацієнток залежно від активності проліферативних процесів.

Плануючи тактику ведення хворих із ГПЕ, необхідно враховувати те, що видалення патологічно зміненої тканини слизової оболонки тіла матки під час вишкрібання вже само по собі є лікувальним заходом. Подальша консервативна терапія або оперативне лікування є профілактикою рецидивів захворювання, що має бути спрямовано на системний вплив на ендокринні та метаболічні процеси в організмі жінки.

Диференційований підхід до хворих із ГПЕ має враховувати рівні експресії РЕ і РР, клінічний перебіг захворювання та морфологічний стан ендометрію. Лікування передбачає нормалізацію

ендокринних і метаболічних процесів у жіночому організмі.

З огляду на те що комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які містять прогестагени третього покоління, здатні викликати регрес ГПЕ і нормалізувати МЦ, хворим із низькою експресією РЕ і РП (підгрупа 1а) без атипії в комплексному лікуванні після вишкрібання порожнини матки пропонували протягом 6–12 міс прийом гестагенів. Їхня дія спрямована на придушення мітотичної активності ендот- та міометрію, що приводить до збільшення продукції естрадіолконвертуючих ензимів. У зв'язку з тривалістю терапії (від 6 до 12 міс) застосування гормональних пероральних препаратів необхідно вибирати з високою залозистістю супресією ендометрію і низькою токсичністю, що підтримує нормальний ритм МЦ та підвищує чутливість ендометрію до гормонального впливу. Прийом КОК у пролонгованому режимі стабілізує концентрації гормонів у крові та нормалізує функцію гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Після призначеної терапії проводилося повторне ультразвукове сканування органів малого таза, визначення метаболітів естрогену, загального рівня естрогенів, експресії РП і РЕ.

Хворим підгрупи 1б з вираженою формою ЗКГЕ зі зниженим рівнем експресії РЕ і незначним підвищенням рівня маркера проліферації Ki-67 було рекомендовано після видалення зіскрібка проведення кріобіопсії порожнини матки за допомогою рідкого азоту. Маніпуляцію виконували матковим наконечником у трьох ділянках із експозицією до 5 хв.

Пацієнткам підгрупи 2а з нерізкою АГЕ і зниженням експресії РЕ і РП на тлі негативного рівня маркерів проліферації рекомендували гормональну терапію агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) протягом 3–6 міс за загальноприйнятою методикою.

Агоністи ГнРГ можуть спричинити пригнічення синтезу рецепторів до ГнРГ, надаючи прямий антипроліферативний ефект і впливаючи на проліферацію клітин ендометрію як непрямим шляхом, блокуючи гормональний вплив і викликаючи

гіпоестрогенію, так і прямим — діючи на рецептори до ГнРГ.

При суттєвому зменшенні експресії РЕ і РП у хворих підгрупі 2б з вираженою формою АГЕ і значним підвищенням рівня маркера проліферації Ki-67 було проведено тотальну абляцію ендометрію під контролем гістероскопа. Показанням до абляції ендометрію при простій гіперплазії без атипії є рецидивна форма у поєднанні з низьким/середнім індексом РП, а також протипоказання до гормональної терапії.

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

Диференційований підхід до проведення гормональної терапії приводить до статистично значущого зниження високих рівнів естрадіолу у пацієнок підгруп 1а і 2а ($p < 0,05$) порівняно з вихідним. Так, у підгрупі 1а відзначено зниження концентрації естрадіолу в 1,2 разу, а у підгрупі 2а — в 1,4 разу відповідно. Отримані дані свідчать про виражене зниження естрогенпродукуючої функції яєчників на тлі проведеної терапії.

Однак через 6 міс після оперативного лікування було встановлено достовірне підвищення рівня гонадотропних гормонів у сироватці крові у пацієнок підгруп 1б і 2б ($p < 0,05$), що свідчить про триваючий вплив естрогенів на ендометрій.

Диференційований підхід до лікування ГПЕ за даними УЗД, проведеного через 6 міс, сприяв нормалізації стану ендометрію в 95,8% випадків. Після лікування більшість хворих обох груп відзначали покращення самопочуття, зникнення скарг і клінічних проявів захворювання. Випадків рецидивів ГПЕ або малігнізації протягом трьох років спостереження у хворих не було.

Однак у зв'язку з тим, що ГПЕ характеризуються схильністю до рецидиву після завершення основного курсу терапії і підтвердження повного

морфологічного ефекту, а також через відсутність ознак хронічного ендометриту рекомендується протирецидивна терапія (КОК, гестагени, введення внутрішньоматкової спіралі «Мірена»).

На підставі проведеного дослідження нами сформульовано принципи індивідуальної терапевтичної тактики ведення жінок із ГПЕ.

Після вишкрібання маткової порожнини і підтвердження діагнозу ГЕ бажано визначати активність клітин ендометрію з урахуванням маркера проліферації Ki-67, із визначенням експресії рецепторів до стероїдних гормонів.

Хворим із низькою експресією РЕ і РП без атипії в комплексному лікуванні після вишкрібання порожнини матки необхідно протягом 6–12 міс пропонувати прийом гестагенів. Пацієнткам із вираженою формою ЗКГЕ зі зниженим рівнем експресії РЕ і незначним підвищенням рівня маркера проліферації Ki-67 необхідно після вишкрібання матки провести кріообробку її порожнини рідким азотом матковим наконечником у трьох ділянках з експозицією до 5 хв.

Пацієнткам із нерізкою АГЕ і зниженням експресії РЕ і РП на тлі негативного рівня маркерів проліферації треба призначати гормональну терапію агоністами ГнРГ протягом 3–6 міс за загальноприйнятою методикою.

В разі суттєвого зменшення експресії РЕ і РП з вираженою формою АГЕ і значним підвищенням рівня маркера проліферації Ki-67 пропонується оперативне лікування у вигляді тотальної резекції ендометрію під контролем гістероскопа.

Після проведеної терапії ГПЕ пацієнткам має бути рекомендовано динамічне спостереження (трансабдомінальна/трансвагінальна УЗД однократно на 6 міс) і симптоматична терапія.

Диференційований підхід до лікування ГПЕ з урахуванням його рецепторного профілю, рівня експресії маркерів проліферації сприяє позитивній динаміці симптомів захворювання і результатів терапії. Раціональне і грамотне ведення пацієнок з ГПЕ є резервом зниження частоти онкологічної патології ендометрію.

Список літератури

1. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / А. Х. Биштави и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 3–4. С. 108–112.
2. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю. Ю. Табакман и др. // Проблемы репродукции. 2013. № 5. С. 54–56.
3. Татарчук Т. Ф., Бурлака Е. В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. 2003. № 4. С. 107–113.
4. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференци-
5. рованийний підхід к лечению: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.01. М., 2012. 30 с.
5. Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance / X. Chen et al. // Modern Pathology. 2009. Vol. 22. P. 699–708. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.25>
6. Complex hyperplasia with and without atypia clinical outcomes and implications of progestin therapy / S. D. Reed et al. // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116 (2 Pt. 1). P. 365–373.
7. 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. 25–29.

8. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей; под ред. В. П. Козаченко. М.: Бином, 2016. 424 с.
9. Zaino R. J. Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? // Int. J. Gynecol. Pathol. 2014. Vol. 19, № 1. P. 314–321.
10. Быковская О. В. Принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
11. Сметник А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2011. № 3. С. 31–37.
12. Железнов Б. И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия // Акушерство и гинекология. 1978. № 1. С. 10–17.
13. Бабиченко И. И., Ковязин В. А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учеб. пособ. М., 2008.
14. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих и др. // Акушерство и гинекология. 2012. № 207. С. 36–38.
15. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. 416 с.
16. Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. К.: Заповіт, 2003. 303 с.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ С УЧЕТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО СТРУКТУРЫ

И. А. КАЧАЙЛО

Изучены морфологические особенности и состояние рецепторов эндометрия при гиперпластических процессах. Определена лечебная тактика с учетом тканевого гомеостаза и рецепторного профиля эндометрия. Установлено, что уровни маркера пролиферации Ki-67, а также экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона могут способствовать прогнозированию активности гиперпластического процесса.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, прогестероновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, маркеры пролиферации, лечебная тактика.

THERAPEUTIC TACTICS IN ENDOMETRIUM HYPERPLASIA WITH RESPECT TO MORPHOLOGICAL FEATURES OF ITS STRUCTURE

I. A. KACHAILO

The morphological features and state of endometrial receptors in hyperplastic processes have been studied. Therapeutic tactics is determined taking into account the tissue homeostasis and the receptor profile of the endometrium. It was found that the levels of the proliferation marker Ki-67, as well as the expression of estrogen and progesterone receptors could help in predicting the activity of hyperplastic process.

Key words: endometrial hyperplastic processes, progesterone receptors, estrogen receptors, markers of proliferation, treatment tactics.

Надійшла 06.11.2020