

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Траїліна О. С.

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Враховуючи широку розповсюдженість гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), високий відсоток рецидивів, відсутність чіткого уявлення про вибір конкретного препарату для лікування, виникає необхідність пошуку і впровадження в практику нових методів діагностики і лікування ГПЕ.

Обстежено 160 жінок з патологією ендометрія. Для вивчення стану ендометрія використовувалися ендоскопічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні методики. В структурі ГПЕ 60% займають поліпи ендометрія, 18,1% – поліпи в сполученні з гіперплазією, 15% – гіперплазія ендометрія. 35,4% хворих мають уреоплазмоз, 8,6% – мікоплазмоз, 15,7% – ВПЛІ, 2,5% – хламідіоз. У 9% хворих спостерігаються бактеріально-вірусні асоціації. Вивчений стан експресії рецепторів до стероїдних гормонів, проліферативна активність, система апоптозу в ендометрії.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, рецептори, інфекція, гормональне лікування.

Проблема гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) посідає одне з головних місць в гінекологічній практиці і складає від 17% до 59% всієї гінекологічної патології [1, 6]. Вірогідність озлоякиснення ендометріальної гіперплазії коливається у межах 23–50% [3].

Несприятливими в цьому відношенні є рецидивуючі гіперплазії ендометрія, особливо в менопаузальному періоді [4]. З'ясовано, що 36% хворих мають безсимптомний перебіг захворювання [7].

Патологія ендометрія діагностується під час самостійного звернення до лікаря ультразвукової діагностики, в той час як послідує патогістологічне дослідження нерідко встановлює наявність атипової гіперплазії ендометрія. Лікування, яке спрямоване на пригнічення проліферативних процесів в ендометрії, на сьогоднішній день призначається лікарем з урахуванням власного досвіду, матеріальних можливостей пацієнта, можливих побічних ефектів. Але при цьому досить важко спрогнозувати, наскільки обрана терапевтична тактика буде ефективною. За даними літератури, після проведеного курсу гормональної терапії спостерігається 45% рецидивів процесу [2, 5].

Саме тому виникає необхідність пошуку і впровадження в практику нових методів діагностики і лікування ГПЕ.

Мета та завдання дослідження: індивідуалізувати алгоритми діагностики та лікування хворих з передпухлинною патологією ендометрія шляхом визначення етіопатогенетичних механізмів розвитку патологічних процесів ендометрія.

Матеріали і методи дослідження

Проведений аналіз результатів комплексного обстеження 160 жінок віком 21–52 роки (середній вік – 41,1±0,38 рік) з гіперпластичними

процесами ендометрія. Всім хворим здійснені лікувально-діагностичні операції. Всі пацієнтки давали інформаційну згоду на залучення результатів своїх досліджень в проведення даної наукової роботи. Методика проведення досліджень відповідала Гельсінській декларації.

При надходженні больовий синдром турбував 27 пацієнток (16,9%), порушення менструального циклу – 50,7%, слабкість – 6 (3,8%), непліддя – 12 (7,5%). Без скарг шпиталізовано 57 жінок (35,6%).

В структурі гінекологічного анамнезу ерозія шийки матки склала 79,4%, кисти яєчників – 9,4%, хронічні запальні захворювання додатків матки – 37,5%, позаматкові вагітності – 1,2%, патологія молочної залози – 10,6%, поліпи цервікального каналу – 3,8%, міома матки – 54,4%. В менопаузі було 18 жінок (11,3%).

Паритет. Жінок, які в анамнезі мали 1 пологи було 75 (46,9%), 2 і більше пологів – 59 (36,9%). Жінок, які не народжували – 26 (16,3%). 70% хворих в анамнезі мали аборти, із них 1 – 75 жінок (27,5%), 2 і більше – 68 (42,5%), не мали абортів – 48 (30%). 19 пацієнток (11,9%) – носили ВМС, гормональну контрацепцію використовували 9 (5,6%) хворих.

75% пацієнток мали екстрагенітальну патологію, з яких 33,3% – поєднану. В структурі екстрагенітальної патології виявлено: 34,2% – патологія серцево-судинної системи, хвороби нервової системи – 19,2%, патологія шлунково-кишкового тракту – 25%, хвороби нирок – 7,5%, патологія дихальної системи – 5,8%, 8,3% – ендокринопатії.

Попереднє лікування з приводу ГПЕ проходили 70 пацієнток (43,8%): гормонотерапію отримували – 38 (54,3%), протизапальну терапію – 5 (7,1%), 76,9% – фракційне лікувально-

діагностичне вишкрібання (ФЛДВ), 34 жінки 1 раз (48,6%), 20 – 2 і більше разів (28,3%), гормональну терапію після ФЛДВ отримувало – 24 (34,3%).

Максимальна тривалість теперішнього захворювання складала 20 років, мінімальна – 1 місяць.

Забір матеріалу для проведення патогістологічного дослідження проводили шляхом виконання лікувально-діагностичного вишкрібання та гістероскопії. ФЛДВ проводили за стандартною методикою. Гістероскопія виконувалась під внутрішньовенною анестезією на жорстко волоконній оптиці фірми «Крило» та «Carl Stortz» з 5-го по 8-й день менструального циклу (при збереженому менструальному циклі).

Матеріал був фіксований в забуференому 10% розчині формаліну. Гістологічне дослідження тканин проводили за стандартною методикою серійних зрізів (парафінові зрізи були профарбовані гематоксилін-еозином і за ван Гізоном).

Особливості локалізації та експресії рецепторів в тканині ендометрія вивчали за допомогою імуногістохімічного методу. Оцінку проліферативної активності тканини проводили шляхом вивчення експресії в ендометрії Ki 67, стан системи апоптозу оцінювали за допомогою імуногістохімічної верифікації експресії протеїну p53. Локалізацію імуногістохімічної реакції оцінювали в залозах і стромі ендометрія з використанням моноклональних антитіл і системи візуалізації EnVision+ згідно з рекомендаціями фірми – виробника щодо їхнього використання з конкретними антитілами (всі реактиви фірми «ДАКО», Данія). Оцінку інтенсивності реакції проводили за наступними ознаками: «-» (негатив) – немає візуального профарбування; «+» (слабкий позитив) – слабе гомогенне профарбування; «++» (середній позитив) – помірне профарбування; «+++» (сильний позитив) – добре видиме профарбування.

ДНК інфекційного збудника в клінічному матеріалі (вишкріб слизових оболонок урогенітального тракту) визначалась методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації в агарозному гелі «АмпліСенс® Chlamidia trachomatis-ERh», «АмпліСенс® Ureaplasma spp.-ERh», «АмпліСенс® ВПЛ ВКР скрін-ERh» (Росія).

Результати ПЛР-аналізу оцінювалися з урахуванням наявності чи відсутності на електрофореграмі специфічних смужок ампліфікованої ДНК.

Під час проведення УЗД враховувалися наступні параметри: розміри тіла матки, структура міометрія, стан судинного русла. Особлива увага приділялась стану ендометрія – його товщині, однорідності, стану зовнішнього контуру, наявності та характеру деформацій. Оцінювався стан цервікального каналу, яєчників (діагностувалась наявність об'ємних утворень), маткових труб.

Отримані дані оброблялися методами варіаційної статистики з використанням набору стандартних інструментів програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Гістероскопія була проведена у 127 шпиталізованих (79,4%). За результатами гістероскопії виявлено: поліпи ендометрія – 58 (45,7%), гіперплазія ендометрія – 15 (11,8%), поліпи в поєднанні з гіперплазією – 28 (22%), атрофія – 1 (0,8%), аденоміоз – 11 (8,7%), хронічний ендометрит – 15 (11,8%), поліпи цервікального каналу – 47 (37%).

Результати патогістологічного дослідження операційного матеріалу виявили наступне: поліпи ендометрія – 96 (60%), гіперплазія – 24 (15%), поліпи в поєднанні з гіперплазією – 29 (18,1%), аденоматоз – 6 (3,75%), хронічний ендометрит – 13 (8,1%), атрофія – 2 (1,3%), поліпи цервікального каналу – 24 (15%), дисплазія – 10 (6,3%). У 5 жінок діагноз ГПЕ не був підтверджений гістологічно. 6 хворих з виявленим аденоматозом були направлені на консультацію до онкогінеколога. В подальше дослідження вище перераховані жінки (11) не були включені.

Було проведено співставлення сонологічного, ендоскопічного діагнозів з патогістологічним заключенням. Було виявлено, що сонологічний діагноз співпадав з гістологічним на 41,3%, в той час як при ендоскопії цей показник наближувався до 69,8%.

Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до стероїдних гормонів проведене у 89 хворих (55,6%). Було виявлено, що в стромі поліпів у 52% жінок були відсутні рецептори до естрогенів (ЕР), у 28% визначалась слабка експресія, у 60% – помірна експресія рецепторів до прогестерону (ПР), у 24% – яскрава. В залозах була виявлена яскрава експресія ЕР у 44% випадків і помірна – у 32%. ПР практично однаково експресувалися – по 20% слабка та помірна експресія та у 36% – не визначалися.

При поєднанні поліпів ендометрія з гіперплазією в стромі у 44,4% жінок ЕР слабо експресувалися, в той час як ПР переважали у 44,4%, помірна експресія обох рецепторів визначалась у 33,3% жінок. У 44,4% пацієнток в залозах була виявлена помірна експресія ЕР, яскрава – у 33,3%; ПР – у 55,6% яскрава та помірна – у 33,3%.

При гіперплазії в стромі визначалося підвищення експресії ЕР – 57,1% слабо виявлялися проти 14,3% – негативна експресія. Експресія ПР в стромі також посилилась – 50% яскрава та 35,7% помірна. В залозах експресія ЕР розподілилась майже порівну – по 42,3% від слабкої до помірної; експресія ПР у 50% випадків була яскравою та в 21,4% – помірною.

Діагностично значущої експресії проапопто-

тичного протеїну p53 виявлено не було при всіх видах гіперпроліферативних процесів.

При дослідженні активності проліферативних процесів у жінок з поліпами ендометрія експресія Ki 67 у 56% його рівень залишався припустимим, у 32% – був помірним та яскравим – у 12%. При поєднанні поліпів з гіперплазією 66,6% жінок показали нормальну проліферативну активність, 33,3% – помірну та 11,1% – яскраву. При гіперплазії у 57,1% пацієнток проліферативний потенціал залишався в межах норми, 28,6% показали помірну активність та 14,3% – яскраву.

Скринінг на інфекції, що поширюються статевим шляхом, був проведений у 89 пацієнток (59,7%). При поліпах ендометрія хламідіоз виявлений у 2,5% жінок, у 35,8% – уреоплазмоз, у 3,8% – мікоплазмоз, вірус папіломи людини (ВПЛ) – у 17%. При гіперплазії ендометрія уреоплазмоз виявлений у 50%, у 10% – мікоплазмоз. При поєднанні поліпів з гіперплазією уреоплазмоз діагностований у 25%, ВПЛ – у 18,8%.

Аналізуючи особливості діагностики ГПЕ, експресії рецепторів до стероїдних гормонів, проліферативний потенціал, стан системи апоптозу, а також інфекційний статус, був запропонований наступний алгоритм лікувально-діагностичної тактики у хворих з ГПЕ:

1. Отримання матеріалу для гістологічного дослідження (гістоскопія, ФЛДВ).
2. Визначення рецепторного статусу ендометрія, стану проліферативних процесів, оцінка системи апоптозу.
3. Проведення скринінгу інфекцій, що поширюються статевим шляхом.
4. Вибір лікарського препарату.

При визначенні інфекцій лікування проводилось згідно існуючих стандартів та рекомендацій МОЗ України.

Вибір гормональної терапії проводився з урахуванням експресії рецепторів до стероїдних гормонів. Так, коли в ендометрії переважали рецептори до естрогенів, препаратами вибору ставали агоністи гонадотропін-релізінг-гормона у стандартному щомісячному режимі. Місцево (у піхву) призначався полівідон – йод.

При вираженій експресії рецепторів до прогестерону використовувалися похідні прогесте-

рону в режимі з 5-го по 25-й день менструального циклу (при гіперплазії ендометрія), та з 16-го по 25-й день циклу (при поліпах ендометрія).

Для стабілізації процесів проліферації використовувався альфа-2b інтерферон в режимі 1 млн ОД (курсова доза 20 млн ОД) та індол-3-карбінол 400 мг/доб (на протязі 3 місяців).

Контроль ефективності результатів лікування проводився шляхом проведення ультразвукового дослідження органів малого тазу через 3, 6 та 12 місяців після лікування.

Через 3 місяці лікування за даними сонологічного обстеження рецидивів процесу не було. Середня товщина М-ехо склала 5,42 мм. Через 6 місяців у 10% обстежених виявлений рецидив гіперплазії (поліпи ендометрія). Середня товщина М-ехо склала 5,92 мм. Через 12 місяців рост поліпів мав місце у 10% жінок. Середня товщина М-ехо – 5,84 мм. Отримані дані демонструють достатньо високу ефективність обраного лікувально-діагностичного алгоритму.

Висновки

1. Різноманітність етиопатогенетичних чинників розвитку гіперпластичних процесів ендометрію обумовлюють необхідність створення алгоритму вибору методу діагностики та лікування хворих з урахуванням індивідуальних особливостей та патогенетичних ланок.

2. Ультразвукова діагностика гіперпластичних процесів ендометрію має достатньо великий відсоток помилок (58,7%) при верифікації її гістологічним дослідженням, тому вона має бути визнана скринінговою процедурою, а стандартною діагностичною процедурою повинна стати гістоскопія.

3. Для визначення індивідуальних особливостей обумовлюючих розвиток гіперпластичних процесів ендометрію необхідно у перелік обов'язкових досліджень додати визначення рецепторного статусу ендометрія та інфекцій TORCH-комплексу.

4. Призначення препаратів повинно бути обґрунтованим та відповідати реальній експресії рецепторів стероїдних гормонів та фактору проліферації в ендометрії конкретної пацієнтки.

Література

1. Діагностичний алгоритм внутрішньоматкової патології із застосуванням гістоскопії в жінок репродуктивного віку / [Бенюк В. О., Винярський Я. М., Гончаренко В. М., Курочка В. В.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6. – С. 54–56.
2. Беспоясная В. В. Комбинированная гормонотерапия гиперпластических процессов в эндометрии / В. В. Беспоясная, К. П. Тумасян, И. В. Вороновская // Врачебное дело. – 2000. – № 6. – С. 49–52.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб: Фолиант. – 2002. – 542 с.
4. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под ред. Проф. Коханевич Е. В.. – Н.: Гидромакс, 2009. – 352 с.
5. Попов Э. Н. Опыт применения электродеструкции эндометрия для лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста / Э. Н. Попов // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 5. – С. 41–43.
6. Кріохірургія передпухлинних захворювань тіла

матки / [Сенчук А. Я., Зуб В. О., Чермак І. І, Караїм О. С.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 539–544.

7. Траилина О. С. Гиперпластические процессы эндометрия. Состояние проблемы на современном этапе / Траилина О. С. // Актуальні питання медицини і фармації: Тези. – Запоріжжя, 2010. – С. 32–33.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Траилина О. С.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Учитывая широкое распространение гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), высокий процент рецидивов заболевания, отсутствие видения четкого алгоритма выбора лечебной тактики, возникает необходимость поиска и внедрения в практику новых методов диагностики и лечения ГПЭ.

Обследовано 160 женщин с патологией эндометрия. Для изучения состояния эндометрия использовались эндоскопические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические методики. В структуре ГПЭ 60% занимают полипы эндометрия, 18,1% – полипы в сочетании с гиперплазией, 15% – гиперплазия эндометрия. 35,4% больных имеют уреоплазмоз, 8,6% – микоплазмоз, 15,7% – ВПЧ, 2,5% – хламидиоз. У 9% обследованных диагностируются бактериально-вирусные ассоциации. Изучена экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, пролиферативная активность, состояние системы апоптоза в эндометрии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, рецепторы, инфекция, гормональное лечение.

THE MODERN MANAGEMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Trailina O. S.

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education

Taking to consideration wide spreading of endometrial hyperplasia, high percentage of relapse, absence of certain treatment algorithm it's necessary to search and introduce new methods of diagnostics and treatment of endometrial hyperplasia.

160 women with endometrial pathology were observed. Endoscopy, histology, immunohistochemistry, molecular genetic methodics were used for studying endometrial hyperplasia. Endometrial polyps were diagnosed in 60%, polyps with hyperplasia – in 18,1%, endometrial hyperplasia – in 15%. In 35,4% Ureaplasma urealyticum was found, 8,6% – *Mycoplasma hominis*, 2,5% – *Chlamidia trachomatis*, 15,7% – Human Papilloma virus. In 9% bacterio-virus associations were observed.

Keywords: endometrial hyperplastic processes, receptors, an infection, hormonal treatment.