

УДК 618.145-007.61-055.2-053

ЧУМАК З.В., ЗЕЛІНСЬКИЙ О.О., ШАПОВАЛ М.В.

Одеський національний медичний університет
Одеський міський центр з проблем клімактерія

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ З ВІКОМ ЖІНКИ

Гіперпластичні процеси ендометрія - одна із найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки, інтерес до її вивчення обумовлений зростанням частоти виникнення, здатністю як до самостійного виліковування, так і до малігнізації.

Мета дослідження - вивчити вікову динаміку частоти виявлення проліферативних процесів ендометрія.

Матеріали і методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації патогістологічного бюро, що склало 1404 – з аключень гіперпластичних станів. Гістологічні стани були розподілені згідно віковим категоріям пацієнток. Результати досліджень були опрацьовані статистично за допомогою варіаційної статистики, з використанням стандартних комп'ютерних систем.

Результати дослідження та їх обговорення. Морфологічне виявлення гіперплазій ендометрія мало максимальні значення в категорії жінок в віці 46-50 років й становило $15,31 \pm 0,96\%$, з поступовим зниженням показників в 18-25 років та більше 61 року. Атипові форми гіперплазій максимально були виявлені в 41-45 р. – $1,71 \pm 0,35\%$ та 46-50 р. – $1,42 \pm 0,32\%$, з вікової категорії 46-50 років було констатовано малігнізацію ендометріальної тканини, що становило $0,43 \pm 0,17\%$ з подальшим зростанням частоти процесу.

Висновки. В результаті проведеного аналізу встановлено максимальне виявлення простої та комплексної гіперплазії ендометрія без атипії в віковій категорії 46-50 років. Атипові форми простої та комплексної гіперплазії ендометрія простежується у всіх вікових категоріях, із максимальною частотою прояву в аналогічних за віком періодах - 41-45 років і 46-50 років. Морфологічні ознаки малігнізації ендометріальної тканини були вперше констатовані в віковій категорії 46-50 років, що співпадає з віком настання менопаузи в Одеському регіоні, з подальшим відносним ростом частоти та агресивності процесу з віком.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, апоптоз, малігнізація, сенесенс.

За останні десятиріччя спостерігається стійка тенденція до росту онкологічної захворюваності на тлі зменшення віку їх клінічної маніфестації [1,12]. В економічно розвинутих країнах в структурі онкогінекологічної патології рак ендометрія займає одне з провідних місць, з чим пов'язується вивчення процесів розвитку неоплазії ендометрія [10,12], а також пошук механізмів, що на клітинному та молекулярно-генетичному рівнях сприяють характерним властивостям для процесів малігнізації, які можуть проявляти себе як їх ранні маркери [2,3,8].

Однією із найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки є гіперпластичні процеси ендометрія, які характеризуються дифузними або локальними проліферативними змінами стромального та залозового компонентів [1,2,8]. Зацікавленість даною проблемою обумовлена зростанням її частоти [6], здатністю як до самостійного регресу, так і до малігнізації [4,7,11].

В розвитку процесів малігнізації, все більше звертають увагу на механізми процесів старіння і запрограмованої, генетично регульованої загибелі клітин – два взаємних

процеси, які захищають організм від розвитку онкологічної патології [4,5]. В фізіологічних умовах процеси сенесенсу і апоптозу відбуваються в організмі не одночасно, період включення механізмів апоптозу від моменту критичного вкорочення довжини теломер може тривати роками [4,8]. Така програма генетично обумовлена в клітинах. Іморталізація при пухлинних процесах пояснюється здатністю підтримувати довжину теломер й уникати фізіологічного старіння та запрограмованої смерті клітин [3,8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: вивчити вікову динаміку частоти виявлення проліферативних процесів ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації патогістологічного бюро за період 2014-2016 рр, в результаті чого було проаналізовано 1404 патоморфологічних заключень зразків гіперпластичних процесів ендометріальної тканини. Представленні гістологічні результати зразків ендометріальної тканини з патологічними станами, згідно із загальноприйнятою класифікацією субкомітету з тіла матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів, затвердженою ВООЗ в 1994 р. (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.), були розподілені наступним чином: гіперплазія ендометрія (ГЕ, куди ввійшли проста та комплексна неатипові гіперплазії); атипові форми гіперплазій (АГ – проста та комплексна атипова гіперплазія); аденокарциноми (АК - високо-, помірно-, низькодиференційовані); ендометрій, що відповідав фазам менструального циклу (НЕ); атрофічний ендометрій (Атр.Е) та неінформативними заключеннями (Н/інф). Патогістологічні висновки систематизувались згідно віковим категоріям пацієнток з міжвіковим проміжком в 5 років, з 18 до 60 років і старше.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення патогенезу гіперпластичних процесів в ендометрії цікавить дослідників в

перспективі прогнозування їх подальшого розвитку, встановлення ранніх маркерів малігнізації, рецидування та вилікування. Встановлено, що одним із основних факторів в розвитку та прояву патологічного процесу в ендометрії є вік жінки. Аналіз вікового розподілення проліферативних станів ендометрія, встановив, що оптимальний період патологічного процесу припадає на періменопаузу – 46-50 років (табл.1). Даний період являється одним із насторожуючих по наявності ряду факторів впливу на розвиток змін в епітеліальному та стромальному компонентах ендометрія, в тому числі, за рахунок дизгормональних станів, що можуть сприяти запуску механізмів розвитку патологічного прояву.

Вікове розподілення морфологічного виявлення ГЕ має максимальне значення в категорії жінок в віці 46-50 років, що становить $15,31 \pm 0,96\%$ від усіх станів ендометрія та поступовим зниженням відсоткового виявлення в вікових проміжках до найменших рівнів показників в 18-25 років та більше 61 року, що становить $1,14 \pm 0,28\%$ та $1,2 \pm 0,28\%$, відповідно.

Аналогічний вигляд розподілення мають АГ, з максимальною частотою виявлення в 41-45 р. – $1,71 \pm 0,35\%$ та 46-50 р. – $1,42 \pm 0,32\%$ й мінімальними показниками в 18-25р – $0,14 \pm 0,28\%$ та більше 61 року – $0,48 \pm 0,17\%$. Таким чином, вивчення механізмів розвитку проліферативних станів ендометрія має як теоретичне так і суто клінічне значення. Встановлено факт розвитку менопаузи в Одеському регіоні в віці 47,6 років (за даними «Міського центру з проблем клімактерія», 2005), що співпадає з максимальним періодом виявлення гіперпластичних та атипових форм проліферативних станів ендометрія. Встановлено, що проста та комплексна неатипові гіперплазії є результат відносної або абсолютної гіперестрогенії, а атипові форми представляють собою прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом [2,6].

Аденокарциноми при дослідженні були вперше констатовані в віковому проміжку 46-50р. - $0,43 \pm 0,17\%$, в подальшому 51-55р. та 56-60р. – $0,71 \pm 0,22\%$, і в віковій категорії 61р. та старше – $1,42 \pm 0,30\%$, що свідчить

про зростання даної патології з віком, дебютом прояву являється період настання менопаузи. За результатами проведеного даного дослідження встановлено наявність АГ в усіх вікових категоріях, починаючи з 18 років, при різній частоті вияву. Атипові форми гіперп-

лазій малігнізуються від 8% до 44% (Horn, 2004, Orbo I. et al, 2008) і представляють собою, з морфологічної точки зору, актуальність для розробки рішень з канцеропривенції. У віковій категорії до 46 років малігнізація не констатовано.

Таблиця 1

Відсоткове розподілення морфологічних станів ендометрія за віком ($P \pm m_p$)

| Вік | ГЕ | АГ | NE | Атр.Е | АК | Н/інф |
|-------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 18-25 | 1,14±2,78 | 0,14±3,16 | 0,43±0,17 | - | - | |
| 26-30 | 3,99±1,69 | 0,21±0,12 | 1,07±0,28 | - | - | 0,14±3,16 |
| 31-35 | 7,76±0,71 | 0,71±0,22 | 1,64±0,33 | - | - | 0,07±2,23 |
| 36-40 | 10,75±0,82 | 0,78±0,22 | 1,5±0,33 | - | - | 0,28±0,14 |
| 41-45 | 14,32±0,93 | 1,71±0,35 | 1,85±0,36 | 0,07±2,23 | - | 0,21±0,12 |
| 46-50 | 15,31±0,96 | 1,42±0,31 | 2,64±0,42 | - | 0,43±0,17 | 0,28±0,14 |
| 51-55 | 12,02±0,87 | 1±0,26 | 2,07±0,37 | 0,21±0,12 | 0,71±0,22 | 0,78±0,24 |
| 56-60 | 2,85±0,45 | 0,57±0,20 | 2,42±0,41 | 0,36±0,16 | 0,71±0,22 | 0,71±0,22 |
| 61> | 1,2±0,28 | 0,43±0,17 | 4,2±0,54 | 1,28±0,3 | 1,42±0,30 | 2,49±0,41 |

Дослідження патоморфологічних станів ендометріальної тканини в постменопаузальному періоді підтверджують результати дослідників, які стверджують, що ендометрій - це складна багатокомпонентна система, мезенхімального походження, яка в клімактеричному періоді на тлі поступової атрофії функціонального шару, зберігає в базальному шарі «пам'ять», пластичність й регенеративні властивості за рахунок збереження гормональних рецепторів, ферментативного апарату й регенеративних якостей і в постменопаузі [4,9]. Підтвердженням цієї позиції є результати проведених досліджень: встановлення наявності проліферативних процесів в даній віковій категорії ГЕ, АГ, особливо, зростання аденокарцином з віком.

Апоптоз і проліферація - це фактор, що генетично контролюється, енергетично залежний [5], та пов'язаний з віком людини, представляє собою інтерес до пошуку його прогностичних критеріїв при проліферативних станах и перспективах малігнізації [3,4]. Реплікативне старіння (сенесенс) - один з механізмів захисту від малігнізації, проявляється шляхом зупинки поділу клітин в стадії G_1 й

стійкості до апоптозу, який паралельно пов'язаний з віком. З еволюційної точки зору залишається незрозумілим, чому при народженні та смерті мільйонів клітин щоденно, має місце сенесенс [4,8].

Старіння і апоптоз - два механізми, що є захистом на шляху розвитку рака [5]. На думку дослідників, накопичені з віком клітини, резистентні до апоптоза, можуть приводити до малігнізації [3,4], оскільки накоплення генетичної гетерогонності - це основна властивість злоякісних пухлин, як захист від малігнізації - відправка в апоптоз клітин з експресією мутантних генів [4,5].

Відомо, що в фізіологічних умовах в результаті апоптозу виділяються лише пошкоджені клітини, що являється провідним в процесах захисту організму від малігнізації [5]. Існує гіпотеза, що старіння клітин є проявом захисту від поділу генетично пошкоджених клітин й переходом в неоплазію. Зупинка мітозу в клітинах, що досягли ліміту Хейфліка визиває активацію Р53 [4,7,8], білок р53 експресується в усіх видах клітин у вигляді неактивного латентного транскрипційного фактору, лише під час стресового впливу

– пошкодженні ДНК, оксидативному стресі, вкороченні теломер, активації онкогенів відбувається активація р53 і як наслідок апоптоз [5]. Таким чином, сенесенс клітин - універсальний процес, що розвивається як реакція на пошкодження певного рівня [5,3]. Види пошкоджень які запускають клітину переходити в стан старіння досить схожі з тими, що стимулюють апоптоз [3,4]. З погляду еволюційної теорії сенесенс клітин складний процес [8], оскільки апоптоз для організму являється обов'язковим, існують докази, що гине клітина з наявністю пошкоджень ДНК, що не відновлюються, тому дані порушення успадковуються нащадками. Не з'ясовані положення про паралелізм існування апоптозу і сенесенсу [2,4,8].

З'ясування значення соматичних мутацій та репарацій ДНК в механізмах сенесенсу залишає відкритим питання про їх безпосередній зв'язок з процесами апоптозу, диференціації та малігнізації та злоякісного росту [5]. Вибір конкретної тактики в організмі при пошкодженні клітин залежить також від їх типу, локалізації, мікрооточення, характеру пошкодження, та пошкоджуючого фактору. Для виживання організму, більш безпечним є запуск механізмів видалення генетично пошкоджених клітин, ніж наявність скупчення клітин з неконтрольованим автономним ростом [7,8,10].

ВИСНОВКИ

При ретроспективному аналізі патогістологічних заключень проліферативних станів ендометрія з віком, було встановлено, що одним із факторів виявлення порушень в процесах проліферації і апоптозу ендометріальної тканини є вік. Максимальне виявлення простої та комплексної гіперплазії ендометрія без атипії в вікових категоріях 46-50 років. Атипові форм простої та комплексної гіперплазії ендометрія простежується у всіх вікових категоріях, із максимальною частотою прояву в аналогічних за віком періодах - 41-45 років і 46-50 років. Морфологічні ознаки малігнізації ендометріальної тканини були вперше констатовані в віковій категорії 46-50 років, що співпадає з віком настання менопаузи, з подальшим відносним ростом частоти та агресивності процесу з віком.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция)// И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк / Здоровье женщины.- 2016.- №5(111). – С.10-18.
2. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: Вопросы больше, чем ответов// Репродуктивная эндокринология.- 2017.- №3(35).- С31-43.
3. Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярные механизмы опухолевого роста // Патогенез.- 2014.- Т.12.-№1.- С.4-14.
4. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия // Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, С.П. Пахомов и др. / Научные ведомости.- 2014.- №4 (175), Вып. 25. С.177-182.
5. Онкология: учебник/ М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. 2010.- 920с.
6. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? // Репродуктивная эндокринология.- 2015.- №5 (25).- С.7-13.
7. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // акушерство и гинекология.- 2009.- №4.- С.11-15.
8. Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В. и др. О функциональной активности теломеры в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 20017 - №2, Т.7.- С.170-175.
9. Шахламова М.Н., Исаева Э.А., Панкратов В.В. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии .- 2011.- Т.10.- №4.- С. 76-84.
10. Clinicopathological Correlation of Endometrium in Abnormal Uterine Bleeding/ Usha G. Doddamani, G.B. Doddamani, Geetanjali Katageri// Sch. J. App. Med. Sci.- 2014.- 2 (1A): 46-49.
11. Evolution of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma/ Michal Bednarek, Maria Constantinou, Lukasz Kqprzyfiskil end al.// Gynecol. Pol.- 2014.- Nov. 85(11).- 828-32.
12. World Health Organization. Cancer. Fact sheet. Updated February. 2017.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ЭНДОМЕТРИЯ З ВОЗРАСТОМ ЖЕНЩИНЫЧУМАК З.В., ЗЕЛИНСКИЙ А.А.,
ШАПОВАЛ Н.В.

Гиперпластические процессы эндометрия – одна из более часто встречаемых патологий слизистой оболочки тела матки, интерес к ее изучению обусловлен увеличением частоты возникновения как способностью к регрессу, так и к малигнизации. **Цель исследования** – изучить возрастную динамику частоты выявления пролиферативных процессов эндометрия. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации патогистологического бюро. Что составило 1404 – заключений гиперпластических состояний. Гистологические состояния были распределены согласно возрастным категориям пациенток. Результаты исследований были обработаны статистически при помощи вариационной статистики, с использованием стандартных компьютерных систем. **Результаты исследований и их обсуждение.** Морфологическое выявление гиперплазий эндометрия имело максимальные значения в группе женщин возрастом 46-50 лет и составило $15,31 \pm 0,96\%$, с последующим снижением показателей до 18-25 лет и больше 61 года. Атипичные формы гиперплазий максимально были обнаружены в 41-45л – $1,71 \pm 0,35\%$ и 46-50л – $1,42 \pm 0,32\%$, с возрастной категории 46-50 лет было констатировано малигнизацию эндометриальной ткани, что составило $0,43 \pm 0,17\%$ с дальнейшим увеличением частоты процесса. **Выводы.** В результате проведенного анализа, установлено максимальное выявление простой и комплексной гиперплазии эндометрия без атипии в возрастных категории 46-50 лет. Атипичные формы простой и комплексной гиперплазии эндометрия прослеживаются во всех возрастных категориях, с максимальным проявлением в 41-45лет и 46-50 лет. Морфологические признаки малигнизации эндометриальной ткани были впервые констатированы в возрасте 46-50 лет, что совпадает с возрастом наступления менопаузы в Одесском регионе, с последующим относительным ростом частоты и агрессивности процесса с возрастом

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, апоптоз, малигнизация, сенесенс

SUMMARY

THE CONNECTION BETWEEN
DEVELOPMENT OF HYPERPLASTIC
PROCESSES OF ENDOMETRIUM AND
WOMEN'S AGECHUMAK Z.V., ZELINSKY O.O.,
SHAPOVAL M.V.

Hyperplastic processes of endometrium - one of the most common pathologies of the mucous membrane of the uterus, interest in its study is due to an increase in the frequency of occurrence, the ability to both self-healing and to malignancy. **The goals** of the study is to study dynamics of the frequency of detection of proliferative processes of endometrium depend on women's age. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical documentation of the pathologist's bureau was conducted, consisting of 1404 findings of hyperplastic states. Histological conditions were distributed according to age categories of patients. The results of the research were worked out statistically using variation statistics, using standard computer systems. **Results of the research and their discussion.** Morphological detection of endometrial hyperplasia was the maximum value in the category of women at the age of 46-50 years and was $15.31 \pm 0.96\%$, with a gradual decrease in the 18-25 years and more than 61 years. Atypical forms of hyperplasia were as high as 41-45 pp - $1,71 \pm 0,35\%$ and 46-50 pp - $1,42 \pm 0,32\%$; from the age group of 46-50 years it was stated malignancy of the endometrial tissue, which was $0.43 \pm 0.17\%$ with further increase in the frequency of the process. **Conclusions** As a result of this analysis, the maximum detection of a simple and complex hyperplasia of the endometrium without atypia in the age groups of 41-45 years and 46-50 years is established. Atypical forms of simple and complex hyperplasia of the endometrium can be traced in all age categories, with a maximum frequency of manifestation in similar age-related periods - 41-45 years and 46-50 years. Morphological signs of endometrial tissue malignancy were first established in the age group of 46-50 years, which coincides with the age of the onset of menopause in the Odessa region, with subsequent relative increase in the frequency and aggressiveness of the process with age.

Key words: endometrial hyperplasia, apoptosis, malignancy, senescence