

Патогенетичні підходи в диференційованому лікуванні хворих репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія

Бенюк В.О., Винярський Я.М., Каленська О.В.,
Гончаренко В.М., Наустина Л.С.

Гіперплазія ендометрію (ГПЕ) займає значне місце в структурі гінекологічної захворюваності (10 – 18%) жінок репродуктивного віку і є однією з причин госпіталізації у гінекологічний стаціонар [1, 3, 4].

Гіперпластичні процеси ендометрію у 50% випадків стають причиною раку ендометрію [5]. При цьому слід відмітити, що частота аденокарциноми ендометрія за останні роки має тенденцію до істотного зростання в більшості країн світу і, згідно довгострокового прогнозу, не буде зменшуватись найближчим часом [2].

Згідно з даними клінічної статистики, в поточному десятилітті буде спостерігатися прогресивне збільшення частоти раку тіла матки, який займає 4-е місце серед інших форм злоякісних новоутворень у жінок. На думку деяких авторів, гіперплазією ендометрія страждають до 27-50% жінок пізнього репродуктивного віку, а виникнення інвазивного раку тіла матки у хворих з рецидивуючою формою ГПЕ відмічене в 20-30% випадків [2, 3].

Висока частота рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію, можливість їх малигнізації вимагають подальшого вивчення їх патогенезу удосконалення та пошук нових підходів до діагностики та лікування даної патології [6, 7].

Патогенетично виникнення та розвиток проліферативного процесу в ендометріїи визначається станом гормонального фону організму (підвищення рівня естрогенів, зменшення рівня прогестерону), рівнем активності цитокинів та факторів росту.

Ріст та проліферація залозистого епітелію регулюється фібробластами стромы шляхом продукції специфічних продуктів (глікопротеїни, еластин, колаген, протеогікани), які є структурними протеїнами екст-

рацелюлярного матриксу, який відіграє ключову роль у фізіології клітини. Підвищення рівня естрогенів (абсолютна чи відносна гіперестрогенія) в крові впливає на рецепторні системи клітин ендометрію та визначає розвиток проліферативного процесу.

Розглядаючи патогенетичні ланки розвитку гіперпластичних процесів ендометрію, потрібно відмітити значну роль метаболічних порушень, гіпотиреозу, метаболічному синдромі, ожиріння, що веде до аномального стероїдогенезу, хронічній ановуляції та розвитку відносної гіперестрогенії.

Однак, доказано, що існують форми гіперплазії ендометрію, які формуються на фоні фізіологічного або низького рівня естрадіолу в крові, і тоді можливо думати про інші патогенетичні механізми.

За даними авторів, важливе значення в порушенні тканинного гомеостазу ендометрія має дисбаланс процесів апоптозу і проліферації з відносною перевагою останнього [6]. В суворо регульованій послідовності, впродовж менструального циклу відбувається циклічна фізіологічно запрограмована смерть клітин ендометрія шляхом апоптозу та подальша регенерація епітелію слизової оболонки матки. Тому, порушення процесів апоптозу мають фундаментальне значення при гіперпроліферативних процесах і раковому переродженні клітин ендометрія.

В регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії приймають участь не лише естрогени та прогестерон, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи – апудоцитами [5]. В ендометрії апудоцити розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні речовини, що також мають вплив на процеси клітинної проліферації [6].

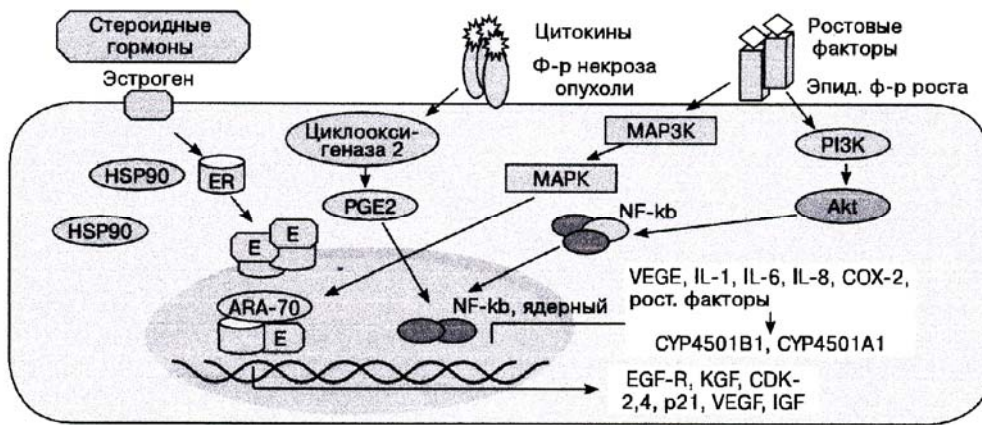


Рисунок 1. Механізм розвитку патологічних проліферативних процесів .

Ймовірно, патофізіологічна багатфакторність визначає складність механізмів, які формують гіперпластичний процес в ендометрії, більш того, на нашу думку, пошук діагностичних детермінант кожного патогенетичного варіанту проліферативного процесу ендометрію є запорукою успішного індивідуалізованого лікування, профілактикою рецидиву та розвитку раку ендометрію.

Відсутність чітких критеріїв діагностики варіантів проліферативного процесу, комплексу клінічних, патоморфологічних і імуногістохімічних ознак ризику малігнізації веде іноді до некоректної трактовці діагнозу та як наслідок, проведення неадекватного лікування, як у бік недостатньої, так і сторону надмірної радикальності, обґрунтованої лише на суб'єктивних клінічних і морфологічних ознаках.

Приймаючи до уваги все зазначене, при веденні жінки з ГПЕ слід враховувати всі ланки патогенезу, мати чіткі морфологічні критерії варіанту проліферативного процесу ендометрію, які будуть детермінантами при постановці діагнозу, визначенні прогнозу та відповідного лікування. Аналіз результатів лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія з позиції доказової медицини, показує, що потрібен новий патогенетично обґрунтований підхід в лікуванні даної патології.

У зв'язку з тим, що реалізація ефекту стероїдних гормонів здійснюється шляхом їх взаємодії із специфічними рецепторами, представляє науковий інтерес вивчити розподіли рецепторів до естрогену і прогестерону в ендометрії з подальшою розробкою патогенетичного лікування (рис. 1).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих з ГПЕ шляхом розробки та втілення патогенетично обґрунтованого лікувального алгоритму (рис. 2).

Матеріали та методи дослідження.

В дослідження було включено 161 жінок, які знаходились на лікуванні у Центрі загальної гінекології клінічної лікарні «Феофанія».

Вік жінок що увійшли до групи спостереження коливався від 20 до 45 років і у середньому склав $38,0 \pm 2,3$ років. Аналіз вікової структури групи показав, що більше жінок з патологією ендометрія спостерігалися в віці від 40 до 45 років.

Згідно поставленої мети, хворі з простою гіперплазією ендометрія без атипії були поділені на 2 групи які були обстежені згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004, але протокол обстеження першої групи – доповнювався імуногістохімічним дослідженням ендометрію з подальшим індивідуалізованим лікуванням (основна група №1- n=81). Другу групу склали хворі (n=80), обстежені і лікування цих хворих проводили обстежені згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 але лікування проводилося без урахування стану рецепторних систем клітин ендометрію (основна група №2). Групи були рандомізовані по віковому цензу, за даними гінекологічного, акушерського та соматичного анамнезу. Контрольну групу склали 18 жінок з безпліддям, яким проводилося гістероскопічне дослідження перед циклом екстракорпорального запліднення з приводу тубо-перитонеальної форми неплідності.

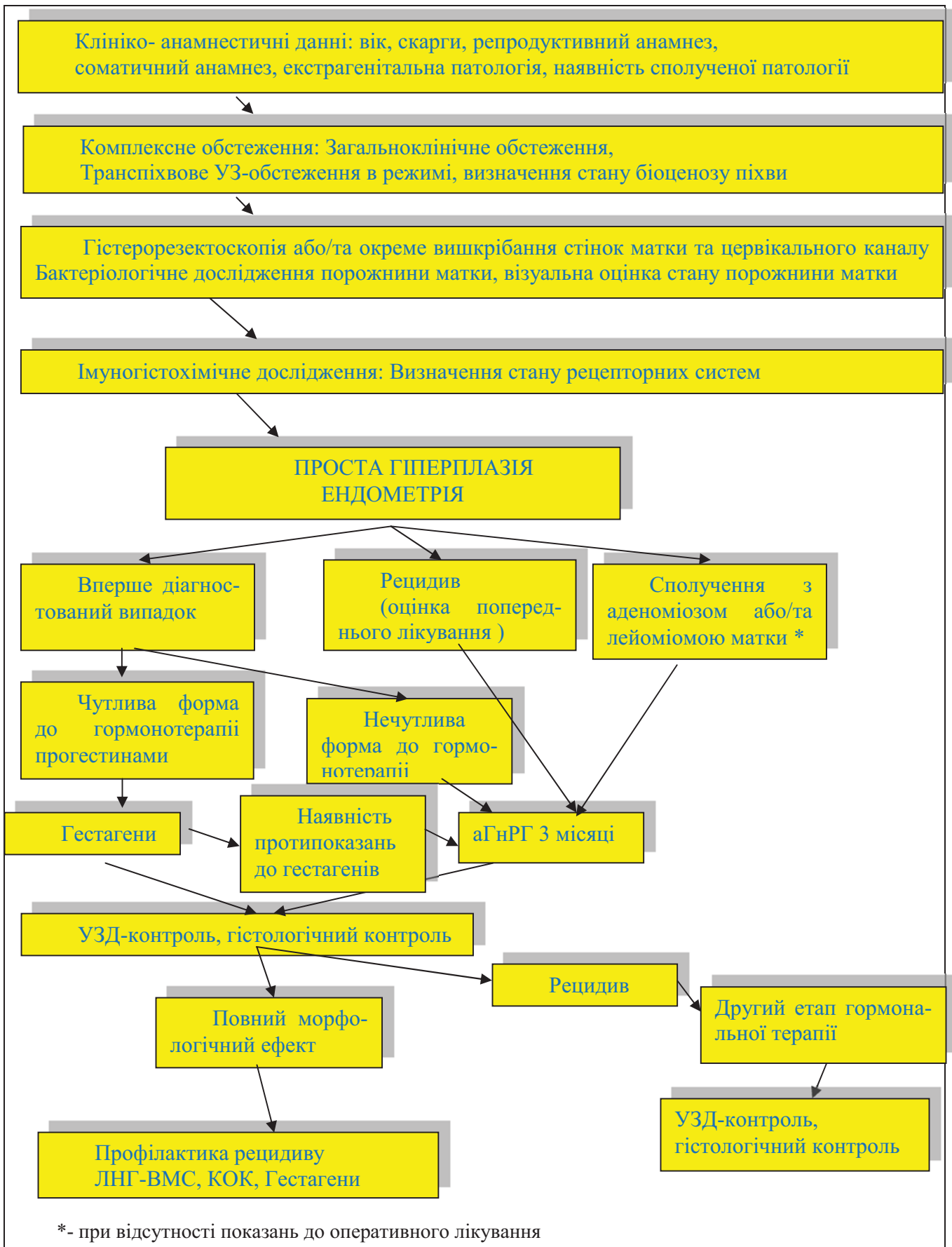


Рисунок 2 . Дизайн дослідження

Загальний лікувальний алгоритм основних груп складався з наступних етапів. На першому етапі проводили видалення зміне-

ного ендометрія (гістероскопія з окремим вишкрібанням стінок матки) з наступною пато-морфологічною верифікацією діагнозу.



Рисунок 3. Гістероскопічна картина простої залозистої гіперплазії ендометрія

Лікувальний алгоритм складався з аналізу рецепторних систем ендометрію, після чого призначалася індивідуалізована гормональна терапія, яка в себе включала: гестагени (дидрогестерон) - 10 мг 2 рази на день, аГнРГ (трипторелин) 11,25 мг 1 раз на три місяці 6 місяців, ЛНГ-ВМК «Мирена». В групі №2 проводилося традиційне лікування вищезазначеними препаратами, але без урахування стану та співвідношення рецепторів до прогестерону та естрогенів (рис. 3).

Фрагменти ендометрію фіксували у 10% розчині нейтрального формаліна, зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином, а для виявлення рецепторів до естрогену та прогестерону використовували імуногістохімічні дослідження. Для імуногістохімічного дослідження використовували

депарафінізовані зрізи архівних блоків. Стан рецепторів гормонів, естрогену та прогестерону - Estrogen Receptor (SP1), Progesteron

Receptor (SP2); визначали на парафінових зрізах по загально прийнятій методиці [10]. Демаскування проводили шляхом нагрівання скелець на паровій бані. Для візуалізації результатів імуногістохімічної реакції використовували універсальний пероксидазний набір UltraVision LP Detection System: HRP Polymer (RTU). Фонове пофарбування тканини забезпечували гематоксиліном (рис. 4, 5).

Отримані данні були підданні комп'ютерній обробці з використанням системи статистичного аналізу Statistica v6.0. Залежно від результатів досліджень в подальшому пацієнткам призначалася відповідна лікувальна тактика.

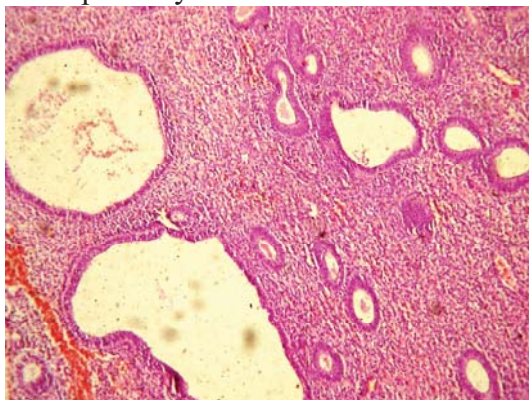


Рисунок 4. Залозисто-кістозна гіперплазія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x20

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення вмісту ER та PR рецепторів в ендометрії контрольної групи (n=18) показало, що в фазі проліферації співвідношення ER/PR рецепторів дорівнювало 0,98 і відповідно дане значення вважали нормативним розподілом рецепторних систем, таблиця 1.

У групі дослідження №1 по характеру розподілу рецепторних систем було встановлено 3 варіанти.

В першій підгрупі 1a - n=22 (27,1%) спостерігали варіант нормального розподілу рецепторів, співвідношення ER/PR дорівнювало 0,97. В другій підгрупі 1б - n=42 (51,8%) спостерігали відносно збільшення рівня рецепторів до прогестерону, на фоні зменшення кількості рецепторів до естрогенів ER з співвідношенням ER/PR- 0,65. На нашу думку, даний факт підтверджує роль гіперестрогенемії та відносної гіпоп-

рогестеронемії на клітинному рівні в проліферативних станах ендометрія.

В третій підгрупі 1с n=17 (19,7%) визначеній нами підгрупі спостерігали зворотну тенденцію, співвідношення вмісту рецепторів складала ER/PR – 1,35 кількість рецепторів до прогестерону була значно зменшена відносно ER, більш того рівень естрогенових рецепторів не перевищував показників в контрольній групі, а у 6 (7,4%) ми спостерігали зменшення обох типів рецепторів. Що стосується вмісту в стромі, то отримані результати не виявили достовірних змін в даних групах (рис. 4, 5).

Як показали результати наших досліджень, рівень гормонів далеко не завжди визначає ступінь проліферації, значна роль в патогенезі гіперплазій ендометрія відводиться співвідношенням рецепторів до стероїдних гормонів, що і обумовлює чутливість клітин ендометрія.

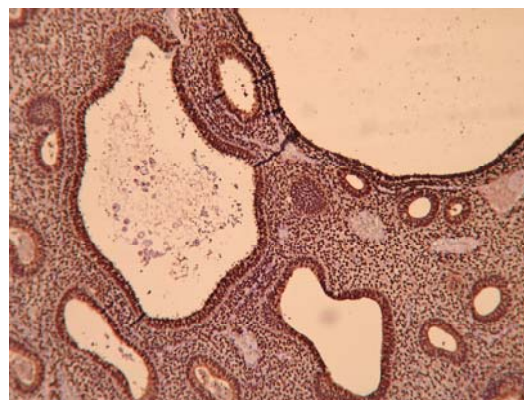
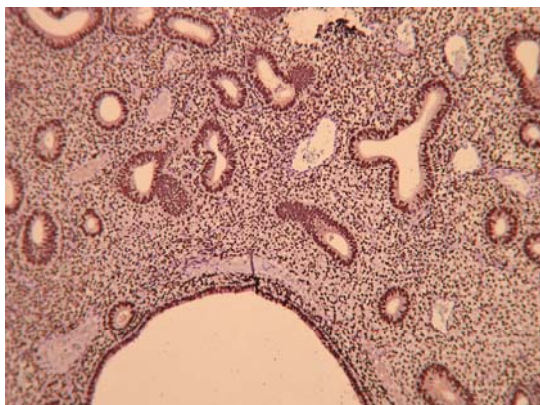


Рисунок 5. Експресія рецепторів естрадіолу (а) Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону (б) Progesteron Receptor (SP2), в ендометрії при залозисто-кистозній гіперплазії. Збільшення Об.х20

Таблиця. 1.

Рівень експресії рецепторів до гормонів в епітелії та стромі ендометрію у жінок з ГПЕ репродуктивного віку

група	епітелій			строма		
	ER	PR	ER/PR	ER	PR	ER/PR
Контрольна група n=18	12,9±0,54	13,1±0,32	0,98	11,2±0,36	11,3±0,82	0,99
1a n=22 (27,1%)	11,7±0,41	12,0±0,79	0,97	12,1±0,37	12,6±0,32	0,97

1б n=42 (51,8%)	9,9±0,24	15,1±0,87	0,65	11,8±0,24	12,9±0,16	0,91
1с n=17 (19,7%)	9,4±0,24	7,1±0,18	1,32	11,1±0,14	10,9±0,84	1,0

Слід зазначити, що групу хворих з збереженим фізіологічним співвідношенням ER/PR склали жінки, у яких ГПЕ виявлена вперше, або в анамнезі спостерігався один епізод даної патології. Разом з тим спостерігається пряма кореляція між зростанням відсотку жінок з порушенням співвідношення рецепторів у епітелії ендометрію з тривалим рецидивуючим перебігом хвороби, великою кількістю внутрішньоматових втручань (вишкрібання порожнини матки – більш 3 в анамнезі), а також при наявності поєднаної внутрішньоматкової патології (аденоміоз, міома матки, хронічний ендометрит).

Аналіз ефективності індивідуалізованого лікування через 6 місяців показав, що статистична різниця в групах спостерігалася у жінок, які отримували в якості гормонального лікування прогестини (25,9%) та у випадку використання ВМК «Мірена» (14,6%) відповідно.

При застосуванні аГнРГ на протязі 3 місяців результати показали виражену ефективність, а проведені повторно імуногістологічні дослідження ендометрію показали, що саме використання аГнРГ обумовлює нормалізацію рецепторного стану ендометрію, відновлює чутливість до гормональної терапії прогестинами.

Таблиця 2.

Результати ефективності лікування хворих з ГПЕ

	1 група (n=81)			1 група (n=80)			1- 2 =
	n	ефективність 1	рецидив	n	Ефективність 2	рецидив	
Прогестини	47	39 (83,0%)	8 (17,0%)	42	24 (57,1)	18 (42,9%)	25,9%
ЛНГ-ВМС «Мірена»	22	19 (86,4%)	3 (13,6%)	19	13 (68,4%)	6 (31,5%)	14,6%
аГнРГ	17	17 (100%)	- -	18	18 (100%)	- -	-

У випадках рецидивуючого перебігу ГПЕ нами запропоновано проведення етапної терапії, коли на першому етапі проводиться хірургічне лікування, на другому меностаз аГнРГ з відновленням рецепторних співвідношень у ендометрії і в подальшому призначаються препарати прогестрону або комбіновані оральні контрацептиви в якості профілактики рецидиву.

Висновки

Таким чином, прогресування проліферативного процесу в ендометрію супроводжується зміненням кількісних та якісних характеристик рецепторів ендометрія і строми, що може бути застосовано для подальшої патогенетичної тактики лікування, а саме в кожному окремому патоморфологічному варіанті з визначенням рецепторів та їх співвідношень.

Наявність патологічного варіанту співвідношення рецепторів ER/PR $\leq 0,97$ дозволяє проводити патогенетично обгрутовану терапію препаратами прогестерону, оскільки чутливість до даного виду терапії збережена. У випадках збільшення співвідношення ER/PR вище 0,97 вказує на необхідність призначення агоністів ГнРг з метою меностазу та відновлення

фізіологічних співвідношень рецепторних систем.

Приймаючи до уваги той факт, що найбільш виражений дисбаланс рецепторних систем спостерігається у хворих з рецидивним перебігом ГПЕ, вважаємо доцільним проводити етапну терапію з використанням агоністів ГнРг на першому етапі та препаратів прогестерону на другому.

Список використаних джерел

1. Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярський Я.М., Гончаренко В.М. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку // Таврический медико-биологический вестник. – Том 15, № 2, част 2 (58). – С. 20.
2. Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярський Я.М., Гончаренко В.М. Діагностичний алгоритм втурішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії у жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54-56.
3. Бучинская Л.Г., Полищук Л.З., Ганина К.П. Морфофункциональные особенности ядер при железистой гиперплазии и раке эндометрия // Цитология и цитогенетика. – 1992. – № 3. – С. 3-7.

4. Ганина К.П., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. Цитоморфология и цитогенетика железистой гиперплазии и рака эндометрия. – К., 1990.
5. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. соавт. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5-12.
6. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. // Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: Мед. информ. агентство, 2001.
7. Серов В. Н., Прилепская В. Н. и др. // Гинекологическая эндокринология. – Москва, 1998.
8. Yen SSC, et al. // Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, Philadelphia-Tokyo: W.B. SAUNDERS COMPANY 1999.

К вопросу патогенетического лечения гиперпластических процессов эндометрия

Бенюк В.О., Винярський Я.М., Каленська О.В., Гончаренко В.М., Наустина Л.С.

Резюме. В работе представлены результаты обследования 161 женщины репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, на основании которых разработана патогенетически обоснованная тактика лечения женщин с данной патологией с учетом состояния рецепторных систем эндометрия. Проведено патогенетическое обоснование этапного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с учетом рецепторного статуса, что позволило улучшить эффективность терапии данной патологии.

The question pathogenetic treatment of hyperplastic processes of endometrium

Benyuk V., Vinyarsky Y., Kalenska O., Goncharenko V., Naustina L.

Summary. The paper presents the examination results of 161 women of reproductive age who suffer from endometrium hyperplastic processes. Based on this study we developed a pathogenetically substantiated approach to the treatment of women with this pathology, taking into account the state of the endometrium receptor systems. We provided a pathogenetic substantiation of endo-

metrial hyperplasia staged treatment of women of reproductive age, that took into account the receptor status. This substantiation made it possible to improve the efficiency of the treatment of this pathology.