

КЛІНІЧНО-ГЕНЕАЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З ПУХЛИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

КЛІНІЧНО-ГЕНЕАЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З ПУХЛИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ. У статті наведені дані клінічно-генеалогічного обстеження жінок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія. Показано, що успадкування пухлинної патології в родовах пацієнток відбувалося за аутосомно-домінантним типом. Встановлено, що урахування генетичного чинника в патогенезі гіперплазії ендометрія дає можливість визначити особливості клінічної маніфестації раку ендометрія.

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ. В статье приведены данные клинико-генеалогического обследования женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия. Показано, что наследственность опухолевой патологии в родовах пациенток происходила по аутосомно-доминантному типу. Установлено, что генетический фактор в патогенезе гиперплазии эндометрия дает возможность определить особенности клинической манифестации рака эндометрия.

CLINICALLY-GENEALOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TUMOR PATHOLOGY OF ENDOMETRIUM. The article presents data of clinically-genealogical survey of women of reproductive age with endometrial hyperplasia. It is shown that tumor pathology inheritance in the pedigrees of patients occurred in an autosomal dominant pattern. It is established that taking into account genetic factors in the pathogenesis of endometrial hyperplasia makes it possible to define the features of clinical manifestation of endometrial cancer.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, спадковість, діагностика.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, наследственность, диагностика.

Key words: endometrial hyperplasia, heredity, diagnostics.

ВСТУП. Прогнозування перебігу гіперплазії ендометрія (ГПЕ) викликає зацікавленість багатьох спеціалістів: гінекологів, морфологів та онкологів. Останнім часом проблемою все більше зацікавилися генетики, зважаючи на особливості патогенезу передраку та раку ендометрія, які визначаються ендогенними, ендокринно-метаболічними чинниками і спадковістю [3, 5, 6, 8]. Роль спадкових чинників, без сумніву, викликає вагомий інтерес не тільки при вивченні етіології та патогенезу гіперплазії ендометрія, але й при дослідженні особливостей клінічної маніфестації раку ендометрія [1, 4, 7]. Урахування спадкового чинника може надати проблемі нового теоретичного та практичного значення, що допоможе спеціалісту більш поглиблено оцінити особливості організму і вибрати раціональний план обстеження та лікування пацієнток з ГПЕ [2, 4, 5]. Тому перспективним напрямком розвитку гінекології є вивчення ролі генетичного чинника в патогенезі та особливостях клінічного перебігу ГПЕ.

Мета роботи – визначити роль генетичного чинника в патогенезі та особливостях клінічного перебігу гіперплазії ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 260 пацієнток репродуктивного віку з гістологічно верифікованою ГПЕ, які були поділені на чотири групи. У I групу дослідження ввійшли 80 пацієнток із залозистою гіперплазією ендометрія (проста гіперплазія), II групу склали 70 жінок із залозисто-кістозною ГПЕ (складна гіперплазія), III групу – 50 хворих з атиповою ГПЕ (простою і складною), IV групу – 60 пацієнток з морфологічно верифікованим раком тіла мат-

ки. Групу контролю становили 30 практично здорових жінок.

На кожну пацієнтку заповнювали клініко-генеалогічну карту, в якій вказували клінічні дані (менструальна функція, акушерсько-гінекологічний анамнез), а також дані щодо кількості родичів та перенесених хвороб у батька, матері, сестер, братів, бабусь, дідусів, тіток, дядьків, дітей пробанда. Особливу увагу звертали на ендокринні, пухлинні та серцево-судинні захворювання, а також на можливий контакт пробанда впродовж життя з мутагенами різного характеру. Інформацію отримували частково з медичної документації та під час опитування пробанда. Використано клініко-генеалогічні критерії, які дозволили відрізнити спадкові форми пухлин від спорадичних: більше двох осіб, уражених пухлинами в родині; вертикальний вид родоводу (наявність хворих у кількох наступних поколіннях за аутосомно-домінантним типом успадкування); підвищена частота в родині первинно-множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій, у т.ч. білатеральне ураження парних органів; молодий вік членів родини (40–42 роки).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В результаті аналізу родоводу пацієнток з різними формами ГПЕ і раку ендометрія виявлено 28 пацієнток з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології. Найчастіше зустрічався рак шлунка (19,3 %), матки (15,8 %) і молочної залози (15,6 %). Нерідко траплялися рак печінки (8,8 %), підшлункової залози (7 %), легень (7 %) і пухлини головного мозку (7 %). Значно рідше в родовах пацієнток з різними формами пух-

линної патології ендометрія спостерігали рак кишечника (3,5 %), пухлини нирок (3,5 %) та іншу онкопатологію: рак крові, щелепи, шкіри, шийки матки, пухлини яєчників, аденому передміхурової залози тощо.

Відомі п'ять спадкових синдромів, до складу яких входить рак ендометрія: синдроми Lynch, Muir-Torre, Cowden, атаксії-телеангіоектазії та нейрофіброматозу I типу. Чотири з них (синдроми Lynch, Muir-Torre, Cowden та нейрофіброматозу I типу) є спадковими синдромами з аутосомно-домінантним типом успадкування. Атаксія-телеангіоектазія успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Успадкування пухлинної патології в родовах обстежених пацієнок відбувалося за аутосомно-домінантним типом. Пухлинна патологія різної локалізації успадкувалася вертикально (у кожному наступному поколінні), й синби обох статей хворіють приблизно однаково. Для прикладу розглянемо родовід пацієнтки М. 39 років (рис. 1).

У родоводі пацієнтки М. зустрічаються рак шлунка, рак стравоходу, цироз печінки. Онкопатологія прослідковується у чотирьох поколіннях, однаково часто уражаються чоловіки і жінки. Можна припустити аутосомно-домінантний тип успадкування. За характером і локалізацією онкопатології в цьому родоводі можна припустити наявність синдрому Lynch 2 у пацієнтки, але відсутність деяких клінічних даних не дозволяє нам вірогідно це стверджувати.

Зважаючи на те, що в усіх наших пацієнок з обтяженим родинним онкоанамнезом онкопатологія успадковується вертикально, спадкові онкосиндроми можна вважати аутосомно-домінантними. Можна припустити, що, крім синдрому Lynch 2, серед них зустрічаються також і синдром Cowden та інші. Дані анамнезу пацієнок з пухлинною патологією ендометрія проаналізовані та представлені в таблицях 1 і 2.

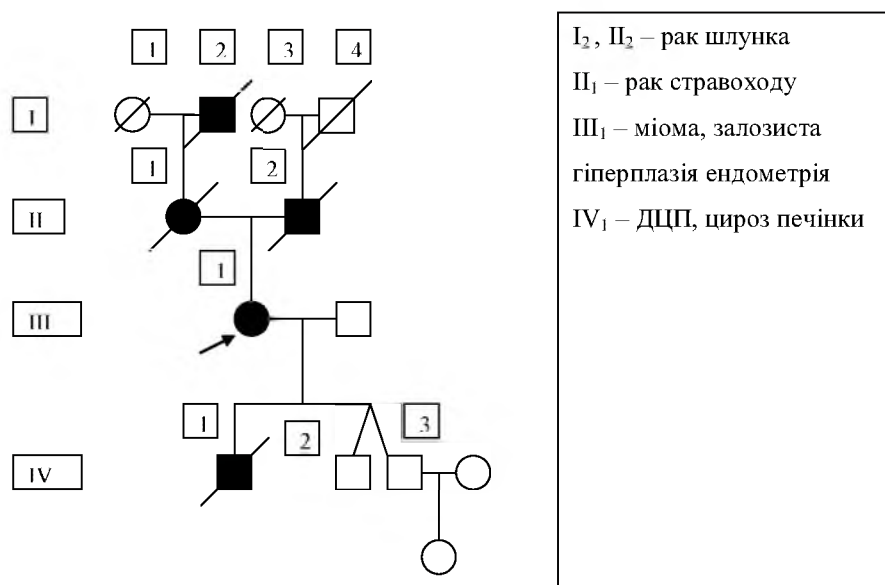


Рис. 1. Родовід пацієнтки М. з діагнозом залозистої гіперплазії ендометрія, міоми матки.

Таблиця 1. Наявність екстрагенітальної патології і впливу мутагенів у хворих із пухлинною патологією ендометрія

	Пробанди з обтяженим родинним онкоанамнезом	Пробанди без обтяженого родинного онкоанамнезу	Здорові жінки (контроль)
Кількість пацієнок	28	54	30
Діабет, %	9	11,1	3,3
Ожиріння, %	18,2	18,5	3,3
Гіпертонія, %	36,4	27,8	10,0
Вплив мутагенів, %	45,5	29,6	3,3

Таблиця 2. Супутня генітальна патологія в пацієнок із пухлинною патологією ендометрія

	Пробанди з обтяженим родинним онкоанамнезом	Пробанди без обтяженого родинного онкоанамнезу	Здорові жінки (контроль)
Кількість пацієнок	28	54	30
Кісти яєчників, %	36,4	25,9	10,0
Мастопатія, %	22,7	31,5	6,7
Міоми, %	90,9	77,7	16,6
Спонтанні викидні, %	13,6	3,7	3,3
Безпліддя, %	9,0	3,2	3,3

Пробанди з пухлинною патологією ендометрія з обтяженим родинним онкоанамнезом значно частіше контактували з мутагенами (45,5 %), ніж пробанди без обтяженого родинного онкоанамнезу (29,6 %) і здорові жінки (3,3 %) (табл. 1). Можливо, поєднання впливу мутагенів з наявними гермінальними мутаціями генів міс-мач репарації (*MLH2*, *MLH1*, *PMS1*, *MSH6*, *PMS2*) (синдром Lynch, Muir-Torre) або гена *PTEN* (синдром Cowden) частіше призводить до прогресування пухлинної патології ендометрія.

У патогенезі естрогенозалежного раку ендометрія вагому роль відіграють чинники ризику: ожиріння, синдром полікістозних яєчників, діабет, гіпертонія. Жирова клітина секретує різні чинники (простагландин, ангіотензиноген, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни-1, -6 та ін.). При дослідженні поліморфізму гена ангіотензин-1-перетворюючого ферменту (ACE) була виявлена кореляція деяких мутацій у цьому гені з розвитком раку ендометрія і початком утворення такої пухлини в молодих жінок. Аналізуючи дані щодо захворювань (табл. 1), спостерігаємо високий рівень захворюваності на гіпертонію, ожиріння і діабет у пацієток з пухлинною патологією ендометрія порівняно зі здоровими жінками. Але при порівнянні даних анамнезу в групах пацієток із обтяженим родинним онкоанамнезом та без обтяженого онкоанамнезу розходження практично не зустрічаються. Екстрагенітальна патологія (гіпертонія, ожиріння, діабет) сприяє порушенню гормонального фону в організмі, що може стати причиною розвитку пухлинних процесів ендометрія. Наявність діабету в пробандів із пухлинною патологією ендометрія практично не залежала від родинної обтяженості щодо онкопатології (9 і 11,1 %), а в контрольній групі жінок складала 3,3 %. Схожа картина спостерігалася і за наявності ожиріння в анамнезі обстежених пацієток (18,2 і 18,5 % у групах хворих із пухлинною патологією ендометрія порівняно з 3,3 % у контрольній групі). Наявність гіпертонії в анамнезі пацієток з пухлинною патологією ендометрія складала 36,4 та 27,8 % у групах з обтяженим та без обтяженого родинного онкоанамнезу відповідно. У контрольній групі наявність гіпертонії в анамнезі складала 10,0 %.

Аналізуючи дані щодо частоти супутньої генітальної патології у пацієток із пухлинною патологією ендометрія (табл. 2), можна дійти висновку, що у хворих з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології частіше відбуваються спонтанні викидні (13,6 %) і зустрічається безпліддя (9,0 %).

Це можна пояснити тим, що гермінальні мутації генів міс-мач репарації або гена *PTEN* призводять до послаблення клітинного контролю над мутаціями. Ген *PTEN* блокує вступ клітин у S-фазу клітинного циклу через зворотну регуляцію цикліну D1 та акти-

вацію апоптотичних молекул. *PTEN* також регулює поділ клітин, їх життєздатність, апоптоз і міграцію. Мутації в генах міс-мач репарації викликають мікросателітну нестабільність (MSI). Разом із порушенням гормональним фоном у цих пацієток (внаслідок ожиріння, діабету і гіпертонічної хвороби), як правило, спостерігається підвищений рівень естрогенів у сироватці крові, які володіють не лише мітогенним, але й мутагенним ефектом. Таким чином, у пацієток з обтяженим родинним онкоанамнезом є декілька чинників, які в поєднанні можуть індукувати порушення репродуктивної функції.

Частота мастопатії в обох групах пацієток відрізняється незначно (22,7 і 31,5 %). Відсутні розбіжності у двох групах щодо частоти міоми матки у хворих, яка досить висока (відповідно, 90,9 і 77,7 %) порівняно з контролем (16,6 %).

Кісти яєчників досить часто зустрічаються в анамнезі пацієток обох груп із пухлинною патологією ендометрія (36,4 і 25,9 %), а в контрольній групі частота цієї патології складає 10,0 %. У жінок із синдромом полікістозних яєчників нерідко спостерігається підвищений рівень андрогенів у крові, що пов'язують із підвищенням ризику розвитку раку ендометрія. Таким чином, можна виділити характерні відмінності у групі пацієток із пухлинною патологією з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології. При дослідженні родоводів пацієток із пухлинною патологією ендометрія виявлено вертикальний тип успадковування. Ці ознаки характеризують аутосомно-домінантний тип успадковування. У родоводах пацієток з обтяженим родинним онкоанамнезом найчастіше зустрічалися рак шлунка, рак матки та рак молочної залози. Жінки з обтяженим родинним онкоанамнезом частіше контактували з мутагенами, ніж пацієтки без обтяженого родинного онкоанамнезу, в них частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції (спонтанні викидні й безпліддя), ніж у пацієток без обтяженого родинного анамнезу щодо онкопатології. В обох групах спостерігалися збільшення частоти екстрагенітальної (діабет, ожиріння, гіпертонія) та генітальної патології (кісти яєчників, мастопатія, міома матки) порівняно з контрольною.

ВИСНОВКИ. Підхід до профілактики та лікування гіперплазії ендометрія повинен враховувати онкологічну обтяженість спадкового анамнезу пацієток за рахунок виділення груп генетичного ризику.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Генетична схильність жінок до гіперплазії ендометрія переважно зумовлена дисрегуляційними порушеннями саногенетичних систем організму, патогенні чинники яких поглиблено вивчатимуться в перспективі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Квашенко В. П. Комплексная терапия простой неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. П. Квашенко, Ю. А. Малова, О. М. Бабенко // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 151–156.
2. Новикова В. А. Особенности контрацепции при гормонотерапии доброкачественных гиперплазий в женской репродуктивной системе / В. А. Новикова // Здоровье женщины. – 2010. – № 10. – С. 180–183.
3. Пересунько О. П. Генетичні підходи до ранньої діагностики гіперпластичних процесів та профілактики раку ендометрія / О. П. Пересунько, С. А. Цинтар, Р. В. Сенютович // X Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств : матеріали науково-практичної конференції. – Чернівці, 2004. – С. 168–170.
4. Пересунько О. П. Перспективи генетичних підходів до профілактики та діагностики гіперпластичних процесів та раку ендометрія / О. П. Пересунько, С. А. Цинтар // Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань : матеріали науково-практичної конференції. – Чернівці, 2004. – С. 125–127.
5. Пересунько О. П. Генетико-математична оцінка родоводів хворих на рак ендометрія / О. П. Пересунько, Л. І. Бізер, С. А. Цинтар // Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань : матеріали науково-практичної конференції. – Чернівці, 2004. – С. 25–29.
6. Цинтар С. А. Чинники апоптозу в жінок із гіперплазіями ендометрія залежно від онкологічного спадкового анамнезу / С. А. Цинтар, О. П. Пересунько // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 3. – С. 96–99.
7. Peresunko A. The genetic in the peculiarities of clinical development of endometrial cancer in patients with aggregated oncopathology of clinico – genetical anamnesis / A. Peresunko, E. Oliynyk, S. Tsintar // European Journal of Cancer. – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 8.
8. Peresunko A. P. Peculiarities of endometrial cancer development in patients with complicated clinical-genealogical anamnesis / A. Peresunko, I. Gushul, S. Tsyntar // Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors. Bialystok. 10–11 May 2007. – 10–11. – P.106–107.

Отримано 24.03.15