УДК 618.514:616-072.1

Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Т.Р. Никонюк
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: **вивчення взаємозв'язків між активністю проліферації ендометрія та станом місцевої імунореактивності у порожнині матки за умов гіперпроліферативного процесу.**
***Матеріали та методи*. Обстежено 228 жінок у репродуктивний період і період перименопаузи з патологією ендометрія з використанням ультразвукового дослідження та подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Визначення концентрацій цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП проводили твердофазним імуноферментним методом.**
***Результати*. Установлено тенденцію, що підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія і яку можна застосовувати у якості діагностичної детермінанти при визначенні характеру внутрішньоматкової патології та критерію ефективності консервативного етапу терапії.**
***Заключення*. Удосконалення етіопатогенетичного підходу до терапії гіперпластичних процесів ендометрія з визначенням рецепторного фенотипу ендометрія є науковим напрямком в сучасній гінекології, який сприятиме поліпшенню результатів лікування і профілактиці внутрішньоматкової патології.**
Ключові слова: *гіперплазія ендометрія, рецептори до прогестерону та естрогенів, імуногістохімія.*

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є надзвичайно важливою і складною проблемою сучасної гінекології. Неослабний інтерес до неї визначається тенденцією до тривалого рецидивного перебігу ГПЕ, відсутністю специфічних патогномонічних симптомів, складністю диференціальної діагностики і вибору ефективних методів лікування [1–7, 13]. Дана патологія супроводжується значним напруженням проліферативних процесів і може спричинювати розвиток раку ендометрія (РЕ). Високий ризик малігнізації ГПЕ і неухильне зростання частоти гіперплазії і раку ендометрія протягом останніх десятиліть в Україні, як і у більшості країн світу, зумовлюють актуальність зазначеної проблеми [1, 3, 5–7, 10–16]. На сьогодні рак ендометрія посідає 2-е місце серед злоякісних новоутворень після раку грудної залози у жінок різних вікових категорій. Тільки за останні 10 років захворюваність на рак тіла матки збільшилась на 17,8% [3, 14]. Гіперпластичні процеси ендометрія в структурі гінекологічної патології виявляють з частотою 15–40%. За даними звернень, частота ГПЕ коливається від 10% до 30% залежно від їхньої форми і віку жінки. Найбільш часто ГПЕ виявляють у віці 45–55 років [1, 7, 13, 14]. На думку деяких авторів, дану патологію діагностують у 50% пацієнток у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди [3].

Незважаючи на доведений взаємозв'язок між гіперплазією ендометрія (ГЕ) і розвитком раку тіла матки існує багато невирішених питань, які вимагають наукового обґрунтування та подальшої розробки всіх аспектів даної проблеми, включаючи класифікацію, етіопатогенез, методи діагностики, ефективного лікування і профілактики. Сьогодні немає єдиної всеосяжної класифікації ГПЕ, що пояснюється складністю патогенетичних механізмів формування даної патології, а отже, неоднозначністю у виборі своєчасної та адекватної терапії. Усе це вимагає більш ретельного вивчення патогенетичних аспектів розвитку ГПЕ в репродуктивний і перименопаузальний періоди.

Із сучасних позицій ГЕ розглядається як поліетіологічний патологічний процес, патогенез і прогресування якого зумовлюють різноманітні причини. ГПЕ традиційно пов'язують з надмірною дією ендогенних і екзогенних естрогенів, що призводить до розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенемії [3, 5, 12, 16]. Установлено, що гіперестрогенемія виникає в результаті дії великих доз естрогенів в нециклічному режимі при збільшенні клітин, що синтезують естрогени в яєчниках, порушення регуляції секреції естрогенів та їхнього метаболізму, підвищеної чутливості рецепторів ендометрія у разі нормальної або зниженої секреції естрогенів, а також в результаті тривалого лікування великими дозами естрогенів [1, 3, 4, 7, 20]. У роботах вітчизняних і зарубіжних авторів переконливо доведено, що в розвитку ГПЕ і РЕ більшою мірою відіграє роль не абсолютна, а відносна гіперестрогенія, спричинена тривалим впливом естрогенів на тлі дефіциту прогестерону [1, 3, 4, 12, 15, 16]. У літературі наводяться дані про патогенетичну роль локальної гіперестрогенії в розвитку ГПЕ на тлі нормальної концентрації естрадіолу у периферійній крові [17]. Численні дослідження свідчать про те, що в більшості випадків ферменти синтезу і метаболізму естрогенів складають основу розвитку ГПЕ, а також процесів ініціації і підтримки злоякісних пухлин ендометрія [7, 12, 17]. Естрогенопосередкована стимуляція клітинного росту залежить від активності ферментних систем біосинтезу естрогенів: зниження сульфатрансферазної, підвищення сульфатазної і ароматазної. Гіперестрогенія може впливати на експресію генів, що призводить до зміни регуляції клітинних сигналів і розвитку ГЕ. Установлено, що естрогени, синтезовані в тканинах ендометрія in situ з андрогенів, під дією фермента CYP 19 (ароматаза) можуть активувати естрогенні рецептори і зумовлювати ініціації промоторного типу гормонального канцерогенезу [17–19]. Особлива роль в генезі гіперестрогенії надається надмірній позагонадній продукції естрогенів. Нециклічну продукцію цих гормонів зумовлює збільшення концентрації попередника естрогенів – андростендіону [3]. Подібний стан спостерігається при вродженій гіперплазії надниркових залоз, синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), андрогенпродукувальних пухлинах і при певних варіантах синдрому Кушинга [3, 7, 16].

У низці досліджень доведено можливість ініціації ГЕ і пухлинного росту під впливом екзогенних естрогенів, зокрема у разі монотерапії синтетичними естрогенами, їхніми метаболітами або на тлі ад'ювантної терапії раку грудної залози селективним модулятором естрогенових рецепторів (ЕР) – тамоксифеном, який діє як антагоніст ЕР на тканину грудної залози і агоніст – на ендометрій. На відміну від тамоксифену, інший представник цієї групи лікарських препаратів – ралоксифен діє в якості антагоніста ЕР у грудних залозах і в ендометрії, що зменшує ризик виникнення РЕ [19].

Отже, фактором ризику формування гіперплазій у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди є тривалість гормонального дисбалансу, а не миттєві підвищення концентрації естрадіолу.

Згідно з концепцією Я.В. Бохмана (1989), у 60–70% жінок ГПЕ розвиваються на тлі нейрообмінно-ендокринних порушень: за даними епідеміологічних досліджень, частота виявлен-

ня гіпертонічної хвороби у хворих на рак тіла матки коливається в межах від 25% до 75% [16, 17]. Гіпертонічна хвороба у поєднанні з ановуляцією, відносною гіперестрогенією, ожирінням, гіперфункцією надниркових залоз спостерігається у 51–75% жінок з ГПЕ. Більше ста років відомо про зв'язок між цукровим діабетом і РЕ. За даними мета-аналізів останніх років цукровий діабет 2-го типу може збільшувати ризик розвитку РЕ майже у 2 рази [17, 18, 21]. Уважається, що це пов'язано з інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією, механізм впливу яких реалізується за рахунок збільшення інсуліноподібного чинника росту і його стимулювальної дії на клітинну проліферацію [21]. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у поєднанні з ановуляцією спричинюють підвищення у 3–5 разів ризик розвитку ГЕ при СПКЯ [14, 18, 21]. В 11,6% хворих на рак тіла матки виявляють клінічний цукровий діабет [16]. На сьогодні встановлено, що за останнє десятиліття частота розвитку раку тіла матки не має тенденції до зниження і збільшилась в три рази на тлі ожиріння, в два рази – при цукровому діабеті [1, 3, 12, 17, 18, 21]. Проте не тільки кількість, але і характер розподілу жирової клітковини може впливати на ступінь ризику розвитку ГПЕ. Ожиріння за андроїдним типом, асоційоване з порушеннями метаболізму і високою гормональною активністю, підвищує ризик розвитку РЕ у 6 разів. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, вісцеральне ожиріння є незалежним чинником ризику виникнення атипової гіперплазії і РЕ [7]. Доведено, що андроїдний тип ожиріння часто супроводжують інсулінорезистентність, гіперінсулінемії, дисліпідемії і артеріальна гіпертензія, які у сукупності складають метаболічний синдром [4, 7, 11, 16, 17]. Різноманітні метаболічні порушення впливають як безпосередньо, так і опосередковано на розвиток гормонально зумовлених проліферативних процесів ендометрія, а саме на процеси формування ГПЕ – від простої гіперплазії без атипії до її атипових форм і РЕ.

На сьогодні встановлено тісний взаємозв'язок репродуктивної та імунної систем [1, 4, 7, 9, 19]. У низці наукових досліджень переконливо доведений той факт, що стан клітинного і гуморального імунітету є одним з основних факторів, які впливають на перебіг гіперпластичних процесів репродуктивних органів [1, 2, 7, 20]. Проте результати досліджень в цій галузі суперечливі. Дослідження останніх років встановили, що функціональний стан Т- і В-систем імунітету у жінок з ГЕ характеризується пригніченням функціональної активності Т-клітин, тенденцією до посилення продукції імуноглобулінів М, зниженням рівня імуноглобулінів класу А, посиленням продукції IgG [3, 7]. У разі розвитку атипової ГЕ при активації показників В-клітинного імунітету не виявлено змін в системі Т-лімфоцитів і їхньої функціональної активності. Разом з тим, вміст IgG у міру збільшення ступеня проявів проліферативних процесів ендометрія (РЕ) зростає у 6 разів [1, 2, 17]. Рівень IgA і IgM також підвищується, але не так значно.

Результати наукових досліджень останніх років свідчать, що в регуляції імунної відповіді важливу роль відіграють цитокіни – молекули, які продукуються імунокомпетентними клітинами (активовані Т-лімфоцити, NK-клітини і макрофаги) [1–6]. Але до сьогодні немає єдиної думки про ступінь їхньої участі у патогенезі ГПЕ. Вони не тільки визначають адекватний рівень імунореактивності, але й регулюють взаємодію головних біологічних інтеграційних систем організму – нервової, імунної та ендокринної. Установлено, що в ендометрії відбувається синтез цитокінів, які впливають на інтенсивність клітинного росту і проліферації [1, 2, 4]. Основними цитокінами, які беруть участь у його функціонуванні, є ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ФНП-α, γ-ІФН, Fas-l. На жаль, дані про стан локального імунітету при ГПЕ і передракових процесах ендометрія, отримані на невеликій кількості спостережень, вкрай суперечливі і стосуються, в основному, репродуктивного віку [1–4, 10–13]. З'ясовано, що у пацієнток у репродуктивний період з ГЕ і поліпами ендометрія концентрації ІЛ-2 та ІЛ-4 в аспіратах з порожнини матки достовірно підвищені, в той час як концентрація ФНП-α достовірно знижена у разі ГПЕ і підвищена при поліпах ендометрія, у порівнянні з практично здоровими жінками цієї вікової групи.

Прийнято вважати, що ендометрій є гормончутливою тканиною мезенхімального походження і складається з гетерогенних клітинних популяцій, що характеризується автономією (своїм ферментним апаратом і імунною системою), а також здатністю до саморегуляції завдяки місцевим факторам [1, 4, 7]. Крім того, ендометрій здатний до локальної продукції не тільки естрадіолу і сульфату естрону, але і пролактину, простагландинів, андрогенів, маркерних протеїнів і факторів росту. Установлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь не тільки естрогени, але і біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, брадикінін, гістамін, інсулін, простагландини, паратгормон, глюконат, гастрин), хоріогонін і інші пептиди, що синтезуються клітинами так званої дифузійної ендокринної системи – АПУД-системи (Amino Precusor Uptake and Dekarboxy-lation) [3, 4, 20]. Доведено, що в незміненій і атрофічній слизовій оболонці тіла матки апудоцити або відсутні, або знаходяться в низьких концентраціях, в той час як за наявності дифузної гіперплазії та аденокарциноми їхній рівень збільшується у 5 і 20 разів відповідно [1, 3, 15, 16].

У низці наукових досліджень переконливо доведено, що крім системних змін у формуванні гіперпластичних процесів велике значення має адекватна реакція ендометрія під впливом експресії різних факторів місцевої регуляції [1, 4, 12, 17]. У літературі останніх років широко обговорюється роль порушень гормонально-рецепторних взаємодій в розвитку ГПЕ, які модулюються специфічними цитоплазматичними і ядерними рецепторами [1, 3, 4, 8]. Установлено, що чутливість до гормональних впливів багато в чому залежить від рецепторного фенотипу ендометрія [8]. На сучасному етапі виділяють два типи естрогенових рецепторів (ER): ER-α і ER-β і дві ізоформи прогестеронових рецепторів (PR): PR-A і PR-B. Слід зазначити, що ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і стромальних клітинах ендометрія [6, 8].

Дані літератури щодо експресії ядерних стероїдних рецепторів, рівня цитозольних рецепторів при ГПЕ суперечливі [1, 3, 7]. Завдяки проведеним дослідженням встановлено велику кількість ЕР в незміненому ендометрії у фазі проліферації і значне зниження їхньої кількості при ГЕ або збільшення експресії ЕР у залозах гіперплазованого ендометрія. Багато авторів відзначають наявність взаємозв'язку з формою ГЕ, що свідчить про високий вміст ER у разі простої гіперплазії ендометрія (ПГЕ), зменшення – при комплексній гіперплазії ендометрія (КГЕ) і, особливо, при атиповій гіперплазії (АГЕ) [3, 16]. Подібна закономірність простежується і у відношенні PR [16]. Існує погляд, що різна експресія рецепторів статевих стероїдів у гіперплазованому ендометрії асоціюється з різною реакцією у відповідь на терапію прогестагенами, які подібно до природного прогестерону нейтралізують вплив естрогенів шляхом зменшення вмісту PR і ER [7, 16]. Ймовірно, високу експресію рецепторів до статевих стероїдних гормонів необхідно розглядати як прогностичний фактор адекватної реакції на вплив екзогенних гормонів, що вимагає додаткового вивчення і обґрунтування.

На сьогодні встановлено, що в регуляції проліферативної активності клітин ендометрія важливу роль відіграють фактори росту (ФР) і маркери проліферативної активності, необхідні для реплікації геномної ДНК [7, 12, 15, 16]. Відомо, що ФР представляють собою групу пептидів і поліпептидів, які, взаємодіючи зі специфічними клітинними рецепторами, ініціюють включення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і приводять до поділу клітин [12]. Відіграючи роль переносників мітогенних сигналів клітини, ФР можуть надавати як стимулювальний, так і гальмівний вплив на розподіл і диференціювання клітин різних типів. Сьогодні виділяють два основних сімейства ФР з вираженим мітогенним впливом на клітини ендометрія: сімейство

інсуліноподібного ФР (IGF) і пов'язаних з ним білків і сімейство епідермального ФР (EGF), який складається з EGF, α-трансформівного ФР (α-TGF) і декількох структурно східних пептидів [7, 16, 18]. У результаті досліджень отримано суперечливі дані щодо експресії EGF у пацієнток з ГПЕ [7, 12, 16], які свідчать як про збільшення експресії EGF при ГЕ, так і про варіабельність експресії EGF на тлі незначного рівня продукції TGF в цитоплазмі клітин у разі атипової гіперплазії і аденокарциноми ендометрія. У низці наукових досліджень встановлено, що в нормальній і гіперплазованій тканині ендометрія експресія α-TGF поєднується з експресією естрогенових рецепторів [7, 12, 16]. Крім того, встановлено, що в процесі нормального клітинного росту і розвитку важливу роль відіграє IGF-1 і його рецептор, взаємодія яких впливає на клітинну проліферацію [7, 12, 16]. Слід зазначити, що система ФР є лише частиною комплексу регуляторних механізмів клітинного росту і диференціювання. Активаторами проліферативної активності ендометрія є маркери проліферації (PCNA, Ki-67), що забезпечують процесивність ДНК-полімерази у складі реплікативного комплексу [12]. Разом з тим, дані літератури щодо експресії маркерів проліферації PCNA і Ki-67 у залозистому і стромальному компонентах ендометрія при ГЕ досить неоднозначні: в одних дослідженнях виявлено збільшення експресії маркерів проліферації в гіперплазованому ендометрії [12, 18], особливо за наявності АГЕ і РЕ [12]; в інших – отримано дані про низьку експресію PCNA і Ki-67 у порівнянні з проліферативним ендометрієм [7] і відсутність істотних відмінностей при різних формах ГЕ [16]. Отже, отримані дані щодо маркерів клітинної проліферації відкривають перспективи для проведення подальших досліджень.

На сьогодні встановлено, що одним з чинників розвитку проліферативних захворювань ендо- та міометрія є дисбаланс процесів проліферації і апоптозу [7, 12, 15, 16, 18]. У багатьох дослідженнях доведено, що проліферативні процеси в ендометрії виникають на тлі прогресивного зниження здатності клітин до апоптозу [7]. Одним з найбільш поширених шляхів активації апоптозу є взаємодія рецепторів мембрани цитоплазми сімейства фактора некрозу пухлини TNF [TNFR1, TNFR2, FasR / APO-1 (CD95)] зі специфічними лігандами (TNF-α, FasL). Інший шлях передачі сигналу програмованої клітинної загибелі реалізується за участю мітохондріальних білків, серед яких виділяють декілька апоптозних факторів: цитохром С, проскопазу-2, -3, -9, а також флавопротеїн-фактор. На сучасному етапі, виходячи з концепції про апоптоз як про конкретну генетичну програму, існує уявлення про спеціалізовані гени, продукти яких підсилюють або пригнічують цей процес [7, 12, 18]. До них належать: p-53-, c-erbB-2- і bcl-2-протеїни. Установлений той факт, що антионкоген p-53 є індуктором апоптозу, хоча в нормі цей білок призупиняє клітинний цикл у фазі G-1 при пошкодженні ДНК [7]. У разі мутації відбувається порушення функції p-53, його супресивна дія замінюється руйнівною активністю, що призводить до посилення клітинної проліферації.

Відповідно до сучасних уявлень у розвитку ГЕ і раку тіла матки можуть бути задіяні не тільки ендогенні і екзогенні фактори ризику, але й мутація низки генів [7, 8, 18]. Відомі дослідження, в яких доказано, що в міру напруження патологічного процесу в ендометрії зростає частота мутацій гена пригнічення росту пухлини PTEN, певних онкогенів (k-ras, р-катеніну), прогресивно накопичуються зміни на мікросателітних локусах регуляторних генів, так звана мікросателітна нестабільність, відзначаються аномалії генів репарації, помилково спарених ДНК (hMLN-2, hMSH-1). Зміни такого характеру не тільки потенціюють розвиток ГЕ, але й можуть зумовлювати канцерогенез [7, 8, 18, 19].

Вважається, що однією з важливих ланок етіопатогенезу ГПЕ є хронічний ендометрит [6, 7, 15, 18]. У сучасних умовах хронічний ендометрит характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, які призводять до порушення нормальної циклічної трансформації і рецептивності тканини. Установлено, що розвиток патологічної проліферації за наявності хронічного ендометриту зумовлений порушенням балансу між різноспрямованими процесами проліферації і апоптозу [8, 12]. Доведено, що розвиток інфекційно-запального процесу в ендометрії призводить до активації антиоксидантної системи, яка регулює процеси перекисного окиснення ліпідів. Тривала суперпродукція активних форм кисню деструктивно впливає на репродуктивні органи (зокрема на ендометрій), що призводить до розвитку гіперпластичних і неопластичних процесів [18].

В останні роки пильну увагу вчених привертає вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на ендометрій і його участь у розвитку ГПЕ [4, 6, 18]. З позиції новітніх наукових досліджень єдність впливу ВПЛ на будь-який епітелій слід розглядати з боку плоскоклітинної метаплазії. Установлено, що після проникнення ВПЛ в епітеліальні клітини ендометрія вірусний геном ініціює масивний синтез пошкоджувальних агентів, які блокують природний клітинний цикл інфікованих епітеліоцитів [6]. Отже, отримані дані дозволяють припустити, що хронічний ендометрит і ВПЛ є предикторами ГПЕ, яким властива взаємопотенціювальна дія. Це відкриває перспективи для подальших наукових досліджень.

Незважаючи на численні дослідження молекулярно-біологічні механізми розвитку ГЕ остаточно не з'ясовані. На сьогодні немає єдиного погляду на пускові патогенетичні моменти проліферативних процесів в ендометрії, що зумовлює емпіричність лікувальних заходів і відсутність чіткої тактики в терапії гіперпластичних процесів ендометрія у жінок різних вікових категорій і не дозволяє суттєво знизити частоту даної патології.

В останнє десятиліття проводяться наукові дослідження, присвячені вивченню порушень гормональної рецепції ендометрія, імунних реакцій та апоптозу при ГПЕ [7, 9, 10]. Важливим фактором забезпечення ефективної роботи імунної системи є біологічно активні речовини пептидної природи – цитокіни, які коригують широкий спектр імунних реакцій [5–7]. Дія цитокінів на клітини, зокрема на злоякісно трансформовані, призводить до активації апоптозу, що здійснюється стимуляцією синтезу цитокінів «першого покоління» – ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6, які забезпечують запуск каскаду імунних реакцій через синтез інших цитокінів та проліферації імунокомпетентних клітин.

Розглядаючи гіперпластичний процес ендометрія як порушення динамічної рівноваги між процесами проліферації та апоптозу, в тому числі цитокін-індукованого, неослабний науковий інтерес до цієї проблеми передбачає вивчення особливостей рецепторного фенотипу і стану імунореактивності ендометрія в нормі та за наявності патології.

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язків між активністю проліферації ендометрія та станом місцевої імунореактивності в порожнині матки за умов гіперпроліферативного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 228 жінок у репродуктивний період і період перименопаузи з патологією ендометрія, які лікувалися в Центрі загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини Клінічної лікарні «Феофанія», міському пологовому будинку № 3 м. Києва. Відповідно до поставленої мети хворі були обстежені згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Контрольну групу склали 30 жінок із безплідністю, яким проводилось гістероскопічне дослідження перед циклом екстракорпорального запліднення з приводу трубно-перитонеальної форми безплідності.

Після уточнення діагнозу були сформовані групи хворих: 1-а група – жінки з простою гіперплазією ендометрія без атипії (ПГЕБА) – 81 (35,5%) спостереження, 2-а група – хворі з комплексною (аденоматозною) гіперплазією ендометрія без атипії (КГЕБА) – 33 (14,5%) спостереження, 3-я група – жінки з про-

Значення експресії ER та PR в ендометрії в нормі та при патології у жінок у репродуктивний період і період перименопаузи (HISTOScore, бали)

Показник		Стадія проліферації	Стадія секреції	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
ER	Залози	197,6±17,3	106,4±12,7	122,3±5,5	129,1±11,6	114,1±3,5$^{\mu*}$	101,6±11,5$^{\mu*}$	69,7±1,9$^{\mu*}$
	Строма	176,6±16,9	102,8±15,9	121,7±14,3	118,5±15,9	99,2±4,9$^{\mu*}$	97,1±5,4$^{\mu*}$	47,5±3,2$^{\mu*}$
PR	Залози	214,1±17,3	140,2±15,2	169,3±12,5	161,1±14,6	125,1±5,6$^{\mu*}$	113,4±3,2$^{\mu*}$	76,8±3,1$^{\mu*}$
	Строма	179,9±16,5	171,6±14,2	168,7±26,1	179,1±21,2	108,6±6,3$^{\mu*}$	92,5±5,9$^{\mu*}$	43,4±1,2$^{\mu*}$

Примітка. $^{\mu}$ – Достовірність відмінностей $p<0,05$ по відношенню до стадії проліферації.

стою гіперплазією ендометрія з атипією (ПГЕЗА) – 32 (14,0%) спостереження, 4-а група – хворі з комплексною (аденоматозною) гіперплазією ендометрія з атипією (КГЕЗА) – 33 (14,4%) спостереження, 5-а група – жінки з РЕ – 49 (21,5%) спостережень.

У досліджуваних групах діагностичний пошук проводили з використанням ультразвукового дослідження з подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Безпосередньо перед проведенням гістероскопії отримували змиви з порожнини матки. Без розширення каналу шийки матки за допомогою шприца та дитячого одноразового катетера Фолея в порожнину матки вводили 3 мл теплого фізіологічного розчину, здійснювали аспірацію рідини, після чого її заморожували в контейнері при температурі 15°С. Визначення концентрацій цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП проводили твердофазним імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів реагентів виробництва ТОВ «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Отримані в процесі гістерорезектоскопії фрагменти ендометрія та зскрібки піддавали гістологічному дослідженню. Фіксування проводили у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували гематоксилін-еозином. Для імуногістохімічного дослідження використовували депарафінізовані зрізи архівних блоків, а також операційний матеріал, який фіксували у 10% забуференому формаліні (pH 6,0) протягом 20 хв. У роботі використовували мишаче моноклональне антитіло serotoninAb-1,ClonDesignation 5HT-H20S, у якості системи візуалізації використовували Ultra Vision Quanto Detection System (Thermoscientific).

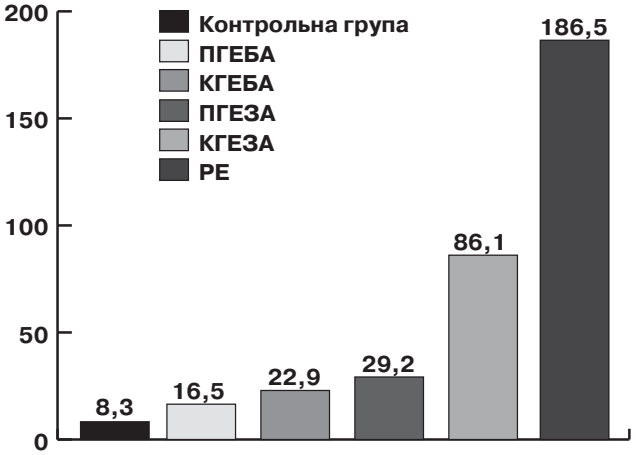
Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

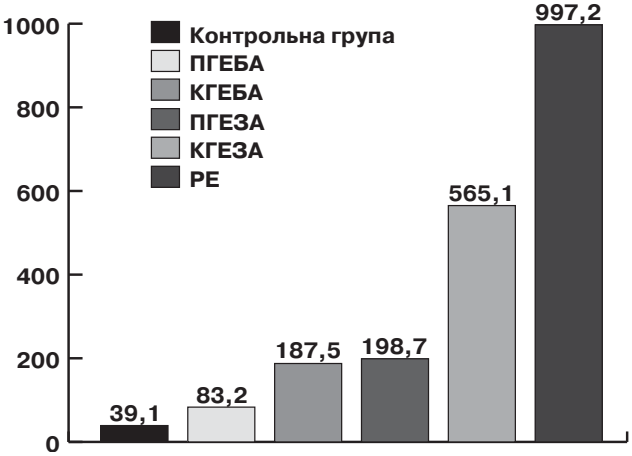
Установлено, що максимальна експресія рецепторів до гормонів в епітелії залоз у жінок у репродуктивний період і період перименопаузи спостерігається у фазі проліферації, що є фізіологічно зумовленим. При порівняльному аналізі стану рецепторних систем залежно від фази менструального циклу встановили зменшення рівня рецепторів ER в епітелії залоз у фазі секреції по відношенню до фази проліферації в 1,8 разу, в стромальному компоненті – в 1,7 разу відповідно. Дослідження рівня експресії PR залежно від фази менструального циклу встановило, що рівень даного виду рецепторів зменшується в стадію секреції в епітелії залоз в 1,5 разу та майже не змінюється в стромальному компоненті (таблиця).

Привертає увагу достовірне зменшення рівня експресії ER та PR у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія та РЕ. Так, спостерігалося зменшення рівня експресії ER в епітелії у жінок із ПГЕБА в 1,6 разу (p0,05), в стромальному – в 1,4 разу. Установлено зменшення PR в епітелії залоз в 1,4 разу по відношенню до фази проліферації в контрольній групі. Статистичної різниці між рівнем експресії PR в стромі при ПГЕБА та фазою проліферації в контрольній групі не встановлено. Співвідношення ER:PR в епітеліальному та в стромальному компонентах дорівнювало 0,7, що свідчить про недостатність лютеїнової фази циклу та наявність гіперестрогенемії. Установлено, що в групі жінок із КГЕБА рівень експресії ER в епітеліальному компоненті ендометрія був в 1,5 разу менший, ніж в контрольній групі у фазі проліферації, та в стромальному компоненті в 1,5 разу менший, ніж в контрольній групі. Рівень PR в залозах в даній групі був в 1,4 разу менший, ніж в контрольній групі у фазі проліферації.

Інша тенденція спостерігалася у групі жінок із ПГЕЗА, де встановлено зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,7 разу та в стромі в 1,8 разу ($p<0,05$). Рівень експресії PR характеризувався зниженням в епітелії та стромі в 1,7 разу ($p<0,05$) по відношенню до фази проліферації контрольної групи. Рецепторний фенотип у жінок із КГЕЗА мав односпрямований характер, як і у хворих із ПГЕЗА. Спостерігалось зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,9 разу, в стромі – в 1,8 разу ($p<0,05$) відповідно. Експресія PR була в 1,9 разу нижчою по відношенню до фази проліферації контрольної групи. У стро-



Мал. 1. Вміст ФНП у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пкг/мл



Мал. 2. Вміст ІЛ-1β у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пкг/мл

мальному компоненті відзначено зменшення рівня експресії PR у 2 рази ($p<0,05$). Рецепторний фенотип РЕ мав певні особливості, зокрема: різке зниження рівня ER – в 2,8 разу в епітелії залоз та в 3,7 разу у стромальному компоненті. Для рецепторів до прогестерону спостерігалась подібна тенденція – зменшення рівня експресії в епітеліальному компоненті в 2,8 разу та у 4 рази – в стромальному. Даний факт підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія.

На наступному етапі проведено дослідження вмісту цитокінів в змивах з порожнини матки у жінок з ГПЕ. При порівняльному аналізі вмісту ФНП у змивах з порожнини матки у групі жінок із ПГЕБА встановлено підвищення його рівня більш ніж у 2 рази, у групі хворих із КГЕБА – в 2,6 разу, а у хворих з ПГЕЗА – майже у 3 рази (мал. 1). У хворих із КГЕЗА спостерігалось збільшення рівня ФНП у змивах з порожнини матки в 10,4 разу (контрольна група – 8,3 пг/мл, з комплексною ГЕ із атипією – 86,1 пг/мл відповідно). Дослідження рівня ФНП у змивах з порожнини матки у жінок з РЕ виявило збільшення цього показника майже в 22,4 разу. Отже, аналіз рівня ФНП в аспіратах з порожнини матки у жінок з ГПЕ виявив прогресивне збільшення його вмісту від ПГЕБА до РЕ.

Беручи до уваги той факт, що ІЛ-1β є одним з головних медіаторів запалення і активує практично всі типи клітин, що беруть участь у формуванні локальної запальній реакції, було проведено вивчення його вмісту у змивах з порожнини матки у хворих з гіперпластичними процесами та РЕ (мал. 2).

Вивчення вмісту ІЛ-1β у змивах з порожнини матки у жінок з ПГЕБА довів збільшення рівня даного цитокіну майже у 2 рази. Односпрямовану тенденцію спостерігали в групах жінок із КГЕБА, ПГЕЗА та з КГЕЗА, в яких збільшення рівня вмісту ІЛ-1β визначали в 4,5 разу, в 5 і 14 разів відповідно. Вміст ІЛ-1β у змивах з порожнини матки у хворих на РЕ перевищував рівень в контрольній групі у 24–25 разів. Визначена тенденція – прогресивне збільшення вмісту ІЛ-1β в аспіратах з порожнини матки у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія від ПГЕБА до РЕ.

Одним з найбільш важливих факторів внутрішньоматкового імунного гомеостазу є ІЛ-6, який бере участь у перетворенні В-лімфоцитів на плазмоцити, активує Т-лімфоцити. Підвищення рівня ІЛ-6 зазвичай пов'язане з пошкодженнями тканин (механічними, термічними, ішемічними, мікробними, алергійними, автоімунними, пухлинними). ІЛ-6 активує дозрівання мегакаріоцитів, сприяє синтезу білків гострої фази гепатоцитами, стимулює розвиток плазмоцитів, підвищує кількість імуноглобулінів у крові.

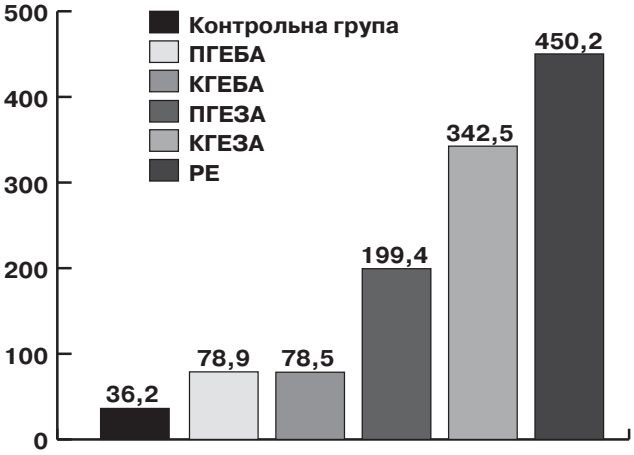
Аналіз рівня ІЛ-6 у змивах з порожнини матки у жінок з патологією ендометрія довів збільшення його рівня залежно від виду гіперпроліферативного процесу. У жінок контрольної групи рівень ІЛ-6 склав 36,2 пкг/мл. Було виявлено підвищення рівня ІЛ-6 у змивах з порожнини матки при ПГЕБА та при КГЕБА у 2 рази, при ПГЕЗА – у 5 разів та за наявності КГЕЗА – у 8–10 разів. Максимальні значення визначали у хворих на РЕ – показники рівня ІЛ-6 були у 12 разів вищими, ніж у контрольній групі (мал. 3).

Отже, проведене дослідження рівня ІЛ-6 в аспіратах з порожнини матки у жінок з ГПЕ виявило прогресивне збільшення його вмісту від ПГЕБА до РЕ, що мало односпрямований характер з рівнем ФНП та ІЛ-1β.

ВИСНОВКИ

Дослідження рецепторного фенотипу ендометрія у разі наявності гіперпластичних станів та злоякісній трансформації встановило чітку тенденцію – зменшення рецептивності від ПГЕБА до РЕ, при цьому доведено втрату чутливості до прогестерону та естрогенів у хворих з аденокарциномою ендометрія.

Результати проведених досліджень доводять, що за наявності ПГЕБА рівень ФНП, ІЛ-1β і ІЛ-6 у змивах з порожнини матки підвищувався у 2 рази у порівнянні з групою контролю. Для групи жінок з ПГЕБА було характерним зменшення рівня експресії ER в епітелії в 1,6 разу, в стромальному компоненті – в 1,4 разу; зменшення PR в епітелії залоз – в 1,4 разу по відношенню до фази проліферації контрольної групи.



Мал. 3. Вміст ІЛ-6 у змивах з порожнини матки у жінок груп дослідження, пкг/мл

За наявності КГЕБА у змивах з порожнини матки показники рівня ФНП зростали у 2,4 разу, рівня ІЛ-1β – у 3–4 рази, рівня ІЛ-6 – у 2 рази. Розподіл рецепторів у жінок із КГЕБА мав певні особливості: рівень експресії ER в епітеліальному і стромальному компонентах ендометрія був в 1,5 разу нижчий, ніж у групі контролю у проліферативну фазу. Рівень PR у залозах в даній групі був в 1,4 разу нижчий, ніж у контрольній групі у фазі проліферації.

Рівень прозапальних цитокинів у змивах з порожнини матки у жінок з атиповими формами гіперпластичних процесів у порівнянні з групою контролю характеризувався різким збільшенням: ФНП – у 5–6 разів, ІЛ-1β при ПГЕЗА – у 5 разів, а за наявності КГЕЗА – у 10–11 разів відповідно. Уміст ІЛ-6 у змивах порожнини матки у хворих з ПГЕЗА був підвищений у 6 разів, при КГЕЗА – у 10 разів. При цьому спостерігалось зменшення експресії ER та PR у порівнянні з контрольною групою у фазі проліферації.

За злоякісної трансформації ендометрія спостерігається суттєве локальне збільшення вмісту цитокинів у порожнині матки, що характеризує максимальну активацію імунних захисних механізмів і проявляється збільшенням показників ФНП у 22 рази, ІЛ-6 – в 11–12 разів, ІЛ-1β – у 25 разів. Розвиток аденокарциноми ендометрія супроводжується різким зниженням рівня ER, зокрема у 2,8 разу в епітелії залоз та у 3,7 разу в стромальному компоненті, і зменшенням PR в епітеліальному компоненті у 2,8 разу та в 4 рази – у стромальному. Установлена тенденція підтверджує втрату чутливості до гормонів на етапі малігнізації ендометрія і може застосовуватись в якості діагностичної детермінанти при визначенні характеру внутрішньоматкової патології та критерієм ефективності консервативного етапу терапії.

Удосконалення етіопатогенетичного підходу до терапії ГПЕ з визначенням його рецепторного фенотипу є науковим напрямком в сучасній гінекології, який сприятиме поліпшенню результатів лікування і профілактиці внутрішньоматкової патології. На сьогоднішній день у якості прогностичних критеріїв розглядається широкий спектр показників, пов'язаних з різними ланками патогенезу ГПЕ. На основі найбільш значущих предикторів шляхом застосування статистичних методів аналізу актуальним є створення імуногістохімічного профілю ендометрія, який буде інтегральним «паспортом» проліферативного процесу, що дозволить чітко встановити діагноз та провести відповідне лікування.

Современные детерминанты патогенеза гиперпластических процессов эндометрия

В.А. Бенюк, В.Н. Гончаренко, Т.Р. Никонюк

Цель исследования: изучение взаимосвязи между активностью пролиферации эндометрия и состоянием местной иммунореактивности в полости матки в условиях гиперпролиферативного процесса.
Материалы и методы. Обследовано 228 женщин в репродуктивный период и период перименопаузы с патологией эндометрия с использованием ультразвукового исследования с дальнейшим выполнением гистерорезектоскопии. Определение концентраций цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО проводили твердофазным иммуноферментным методом.
Результаты. Установлена тенденция, что подтверждает потерю чувствительности к гормонам на этапе малигнизации эндометрия и которую можно применять в качестве диагностической детерминанты при определении характера внутриматочной патологии и критерия эффективности консервативного этапа терапии.
Заключение. Совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии гиперпластических процессов эндометрия с определением его рецепторного фенотипа является научным направлением в современной гинекологии, который будет способствовать улучшению результатов лечения и профилактике внутриматочной патологии.
Ключевые слова: *гиперплазия эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, иммуногистохимия.*

Modern determinants of endometrium hyperplastic processes pathogenesis

V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, T.R. Nykoniuk

The objective: to explore the relationship between the activity of endometrial proliferation and the state of the local immune response in the uterus in the conditions berprestasi process.
Patients and methods. Examined 228 women of reproductive and perimenopausal age with endometrial pathology using ultrasound and then performing hysteroresectoscopy. Determination of the concentrations of the cytokines IL-1, IL-2, IL-6 and TNF was performed by solid phase ELISA.
Results. Found a trend that confirms the loss of sensitivity to hormones at the stage of malignancy of the endometrium and can be used as diagnostic determinants in determining the nature of intrauterine pathology and criterion of the effectiveness of conservative therapy.
Conclusion. Improving etiopatogenetice approach to the therapy of hyperplastic proce.sses of endometrium with determination of receptor phenotype of the endometrium is a research direction in modern gynecology, which will help to improve the results of treatment and prevention of intrauterine pathology.

Key words: *endometrial hyperplasia,the receptors for progesterone and estrogen, immunohistochemical method.*

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Гончаренко Вадим Николаевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Центр общей гинекологии больницы «Феофания», 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Никонюк Татьяна Робертовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
2. Бенюк В.А. Внутриматочная патология / Бенюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н., Кувита Ю.В., Никонюк Т.В., Усевич И.А. // Справочник врача. «Гинеколог» – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2013. – № 6 (42). – 206 с.
3. Дубініна В.Г. Прогнозування і рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія / Дубініна В.Г. /Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2007.
4. Бенюк В.О. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярський Я.М., Гончаренко В.М. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 15, № 2. – С. 20.
5. Van Bogaert L.-J. Clinicopathologic findings in endometrial polyps / Van Bogaert L.-J. // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 771–773.
6. Sherman M.E. Benign diseases of the endometrium / Sherman M.E., Mazur M.T., Kurman R.J. // Kurman R.J., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract / Kurman R.J., ed. – 5thed. – NY: Springer-Verlag. – 2002. – P. 421–466.
7. Дубинина В.Г. Иммуноэндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия/ Дубинина В.Г., Рыбин А.И. // Буковин. мед. вісн. – 2002. – Т. 6. – С. 214–219.
8. Assessment of endometrial receptor systems for PPPM approach for endometrial hyperplasia in reproductive age women [електронний ресурс] // Vasyl A Beniuk, Yaroslav M Vyniarskyi, Sergiy M Bashynskyi and Rostyslav V Bubnov:. EPMA Journal 2014, 5 (Suppl-1): A40. Режим доступу до журн. http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A39/abstract
9. Бенюк В.О. Діагностичний алгоритм втурішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярський Я.М., Гончаренко В.М. // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54–56.
10. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжек Е.Л. // Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2011. – 468 с.
11. Ткаченко Л.В. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В., Богатырева Л.Н. // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 4 (82). – С. 72–75.
12. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практ. онкол. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
13. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы /Чернуха Г.Е. // Акуш. и гин. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
14. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). – М., 2008.
15. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. // Акуш. и гин. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
16. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – 14 с.
17. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis / E. Friberg [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (7). – P. 1365–1374.
18. Gallagher E. J. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation / E.J. Gallagher, D. LeRoith // Ann. N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1243. – P. 54–68.
19. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR) / C.D. Runowicz [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205. – P. 535.e1–e5.
20. Rizner T.L. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer / T.L. Rizner // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 381. – P. 124–139.
21. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / Z.H. Zhang [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (2). –P. 294–303.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016