

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Проф. И. Ю. КУЗЬМИНА¹, доц. Н. М. ПАСИЕШВИЛИ², О. Н. ПАЩЕНКО³,
канд. мед. наук О. А. КУЗЬМИНА¹

¹ Харьковский национальный медицинский университет,
² Харьковский областной клинический перинатальный центр,
³ ГУ «Дорожная клиническая больница ст. Харьков»

Обследовано 110 женщин в перименопаузальном периоде с железистой и аденоматозной гиперплазией эндометрия (ГЭ). Показано, что перед выбором лечебной тактики у пациенток с ГЭ рекомендуется определять пролиферативную активность клеток эндометрия с учетом маркеров пролиферации и экспрессии рецепторов к стероидным гормонам.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецепторы эндометрия, лечебная тактика, гестагены.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — наиболее частая форма патологии слизистой оболочки матки, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и стромального компонента ткани и зачастую приводящая к развитию маточных кровотечений [1]. Ведущая роль в развитии ГПЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия, а также нарушениям тканевой рецепции, которые преимущественно происходят у женщин в перименопаузальном периоде [2]. Чувствительность слизистой оболочки матки к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы [3]. Воздействие повышенной концентрации эстрогенов на рецепторы в эндометрии оказывает пролиферативный эффект и обуславливает развитие ГПЭ [4].

Рецепторный статус эндометрия зависит от возраста женщины и характера патологии эндометрия [5]. Уточнение механизмов развития ГПЭ в матке позволяет дифференцированно подходить к лечению подобных больных, находить возможности для органосохраняющей терапии.

Сложность диагностики и лечения ГПЭ нередко приводит к неоправданному назначению некоторых гормональных препаратов, повторным лечебно-диагностическим выскабливаниям полости матки и гистерэктомии [6]. Применение эндохирургических вмешательств в виде резекции и абляции эндометрия при рецидивирующих ГПЭ является альтернативой к удалению матки [7].

Использование современных органосберегающих методов лечения ГПЭ будет способствовать повышению качества и эффективности оказания помощи данной категории пациентов, снижению количества осложнений и рецидивов, улучшению прогноза течения заболевания [8].

Мы поставили перед собой задачу провести оценку клиничко-морфологических особенностей гиперпластических процессов эндометрия и эффективности применения различных методов терапии данной патологии с учетом рецепторного профиля эндометрия.

Под нашим наблюдением находилось 110 женщин в перименопаузальном периоде с гистологически подтвержденными ГПЭ в возрасте от 47 до 52 лет, которые были разделены на 2 клинические группы. 1-ю группу составили 58 пациенток с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ); 2-ю — 52 женщины с аденоматозной гиперплазией эндометрия (АГЭ). Для сравнения обследовано 20 женщин в перименопаузе с гипоплазией эндометрия, составившие контрольную группу.

Всем женщинам производили отдельное диагностическое выскабливание слизистой с последующим морфологическим исследованием полученного материала.

При гистологической диагностике использовали критерии, рекомендованные ВОЗ, и классификации предраковых изменений эндометрия Б. И. Железнова (нерезкая и выраженная форма ГПЭ) [9], в связи с чем каждая группа была разделена на 2 подгруппы — а и б.

В подгруппу 1-а вошли 32 женщины с нерезкой ЖГЭ; в 1-б — 26 женщин с выраженной формой ЖГЭ. Подгруппу 2-а составили 28 пациенток с нерезкой АГЭ; 2-б — 24 больные с выраженной формой АГЭ.

Всем пациенткам проводили комплексное обследование, которое включало клинические и параклинические методы исследования (согласно приказам МЗ Украины № 620 от 29.12.2003 г. и № 676 от 31.12.2004 г. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»).

При сборе анамнеза обращали внимание на состояние менструальной и детородной функции, наличие тазовой боли, изучали соматический и гинекологический анамнез, характер перенесенных оперативных вмешательств и их последствия.

Каждая вторая из обследованных больных имела избыточную массу тела, каждая третья — заболевание желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной и сердечно-сосудистой систем. Количество беременностей, родов и аборт у обследованных существенно не отличалось от пациенток контрольной группы, но обращал на себя внимание высокий индекс аборт (3–4 аборт на одни роды). Внутриматочную контрацепцию использовали 16,6% женщин, оральные контрацептивы — 20,5% пациенток.

Ультрасонографию осуществляли с помощью аппарата «Алока 88Б-1700» (Япония) с использованием трансабдоминального (3,5 Мгц) и трансвагинального (5–7,0 Мгц) датчиков с функцией цветного доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии.

При определении рецепторов эстрагенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) использовали моноклональные антитела и маркеры пролиферации Ki-67, p53 и p27. Гистологические исследования выполняли по стандартной методике серийных срезов.

Эндохирургическое вмешательство производилось по типичной методике. Обезболивание осуществляли путем комбинированного эндотрахеального наркоза.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel.

Важное значение в нарушении тканевого гомеостаза эндометриальной ткани имеет дисбаланс процессов апоптоза и пролиферации с относительным преобладанием последнего [2]. В течение менструального цикла происходят циклические изменения эндометрия в соответствии с гормональным статусом организма женщины.

Модель гормонрецепторного взаимодействия состоит из нескольких этапов. Свободные фракции половых стероидов путем диффузии поступают в гормончувствительную клетку, где взаимодействуют со специфическими лиганд-связывающими доменами рецепторов [5]. Рецептор, активированный лигандом (эстрадиолом, прогестероном), взаимодействует со специфическими участками ДНК в промоторной зоне, ответственными за гормональный ответ, что приводит к продукции м-РНК. Рецепторный статус эндометрия зависит от возраста женщины и характера патологии эндометрия. В постменопаузе отмечено снижение концентрации стероидных рецепторов пропорционально длительности периода постменопаузы и форме патологии [6]. Многие исследователи указывают на повышенное содержание РЭ при железистой гиперплазии эндометрия, постепенное их уменьшение при атипической гиперплазии эндометрия

и низкое содержание при раке эндометрия [7]. Своевременная диагностика каждого из вариантов ГПЭ с учетом рецепторного профиля эндометрия будет способствовать индивидуальному подходу к выбору лечебной тактики.

Анализ результатов исследования показал, что тяжесть гинекологической и соматической патологии у наблюдаемых пациенток повышалась с их возрастом и была наибольшей у больных с АГЭ.

Иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия, взятых при диагностическом выскабливании матки, показало увеличение экспрессии РП при повышенном или сохраненном уровне экспрессии РЭ у больных подгруппы 1-а ($n = 32$) с нерезкой ЖГЭ. У больных подгруппы 1-б ($n = 26$) с выраженной формой ЖГЭ на фоне сохраненного уровня экспрессии РЭ наблюдалось небольшое повышение уровня маркера пролиферации Ki-67 и белков p53 и p27.

Уровни экспрессии РП с увеличением возраста больных имели тенденцию к уменьшению. Также уменьшение экспрессии РЭ и РП наблюдалось при наличии в анамнезе свыше трех выскабливаний слизистой оболочки матки, хронического эндометрита, хронической рецидивирующей урогенитальной инфекции.

Иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия, взятых при диагностическом выскабливании матки у пациенток подгруппы 2-а ($n = 26$) с нерезкой АГЭ, показало снижение экспрессии РЭ и РП, однако уровень маркера пролиферации Ki-67 и белков p53 и p27 был отрицательным.

Значительное уменьшение экспрессии РЭ и РП в подгруппе 2-б ($n = 24$), в которой ГПЭ сопровождалась выраженной формой АГЭ, параллельно наблюдалось значительное увеличение уровня маркера пролиферации Ki-67 и белков p53 и p27. В контрольной группе положительная экспрессия РЭ и РП имела место во всех наблюдениях, значения маркеров пролиферации были отрицательными.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, сопутствующих заболеваний, уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и маркеров пролиферации были разработаны лечебно-диагностические алгоритмы ведения пациенток перименопаузального возраста с ГПЭ. Дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия основывается на клинических и морфологических особенностях заболевания и предполагает системное воздействие на эндокринные и метаболические процессы в организме. Планируя тактику ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия, прежде всего надо учитывать, что удаление патологически измененной ткани слизистой оболочки тела матки является лечебным мероприятием. Дальнейшая консервативная терапия либо оперативное лечение представляют собой профилактику рецидивов заболевания.

Так, больным с низкой экспрессией РЭ и РП (подгруппа 1-а, $n = 32$) в комплексном лечении после выскабливания полости матки предлагали негормональное лечение гиперпластических процессов при помощи препарата индинол, который блокирует внутриклеточные передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов и цитокинов (рисунок).

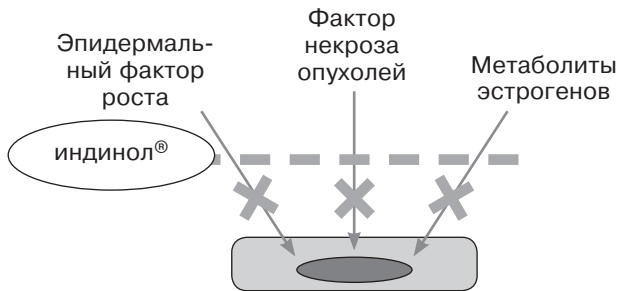


Схема фармакологической коррекции патологических пролиферативных процессов эндометрия препаратом индинол

Индинол назначался в течение 3 мес в дозе 300 мг/сут. После терапии проводилось повторное ультразвуковое сканирование органов малого таза, определение метаболитов эстрогена, общего уровня эстрогенов и экспрессии РЭ и РП.

Больным подгруппы 1-б ($n = 26$) с выраженной формой ЖГЭ с сохраненным уровнем экспрессии РЭ и незначительным повышением уровня маркера пролиферации Ki-67 и белков p53 и p27 было рекомендовано проведение криообработки полости матки при помощи жидкого азота. Манипуляцию производили маточным наконечником в 3 точках с экспозицией до 5 мин.

Пациенткам подгруппы 2-а ($n = 26$) с нерезкой АГЭ и снижением экспрессии РЭ и РП на фоне отрицательного уровня маркеров пролиферации рекомендовали гормональную терапию синтетическими прогестинами в течение 3–6 мес по общепринятой методике.

При значительном уменьшении экспрессии РЭ и РП в подгруппе 2-б ($n = 24$) с выраженной формой АГЭ и значительным увеличением уровня маркера пролиферации Ki-67 и высокой экспрессии белков p53 и p27 была проведена тотальная гистероскопическая резекция эндометрия.

Эффективность предложенных лечебных подходов оценивали путем клинического наблюдения, оценки состояния менструальной функции, динамического ультразвукографического контроля, доплерометрии кровообращения в базальном слое эндометрия и спиральных артериях, контрольных цитологических и гистологических исследований.

Стойкий лечебный эффект в виде аменореи через 6 мес имел место у 21 (36,2%) пациентки 1-й группы, гипоменореи — у 34 (58,6%). Во всех этих случаях при доплерометрии наблюдали

уменьшение показателей скоростей кровотока в базальных артериях матки. Возобновление кровотечения наблюдали у 3 больных из подгруппы 1-б, этим пациенткам была произведена гистерэктомия.

Во 2-й группе пациенток регистрировались аналогичные показатели эффективности проведенного лечения. Аменорея развилась у 17 (32,7%), гипоменорея — у 35 (67,3%) женщин (преимущественно у пациенток подгруппы 2-б). У пациенток с аменореей при ультразвуковой цветной доплерометрии через 7–30 дн после операции определялось прекращение кровотока в базальных и спиральных артериях матки. Этот эффект наблюдался на протяжении всего периода наблюдения — в течение 3 лет. При ультрасонографии обнаруживали синехии в полости матки.

После проведенного лечения большинство больных обеих групп отмечали улучшение самочувствия, исчезновение жалоб и клинических проявлений заболевания. Случаев рецидивов заболевания или малигнизации на протяжении 3 лет наблюдения не было.

На основании проведенного исследования нами сформулированы положения индивидуальной терапевтической тактики, которая может быть использована в практическом здравоохранении.

Перед выбором лечебной тактики у пациенток с ГЭ рекомендуется определять пролиферативную активность клеток эндометрия с учетом маркера пролиферации Ki-67, белков p53 и p27 и экспрессию рецепторов к стероидным гормонам.

При сохраненном уровне экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам после проведенного фракционного выскабливания матки необходимо назначать большой в течение 3–6 мес гормональную терапию. При низкой экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам, а также при низкой экспрессии белков p53 и p27 пациенткам рекомендуется прием негормональных антипролиферативных препаратов (индинол), индукторов апоптоза и антиоксидантов.

При умеренной экспрессии белков p53, p27 и пролиферативной активности клеток эндометрия, особенно на фоне имеющейся атипичской ГЭ, необходимо проводить лечение в объеме криообработки полости матки.

При высокой экспрессии белков p53, p27 и пролиферативной активности клеток эндометрия, представляющих риск развития рака эндометрия, необходимо проводить оперативное лечение в объеме абляции эндометрия при помощи гистерорезектоскопа или удаления матки путем гистерэктомии или экстирпации.

После проведенной терапии маточных кровотечений и ГЭ в перименопаузальном периоде пациенткам рекомендовано динамическое наблюдение (трансабдоминальное / трансвагинальное УЗИ 1 раз в 6 мес) и симптоматическая терапия.

При наличии у больных перименопаузального периода РП или ЖГЭ выскабливание проводится с диагностической и лечебной целью повторно

для последующей индивидуализации гормональной терапии.

В случае единичных полипов малого размера и ЖГЭ лечение осуществляется комбинированными эстроген-гестагенными препаратами с большей концентрацией гестагенов. Когда диагностированы множественные железистые или железисто-фиброзные полипы более 5 мм, а в структуре эндометрия преобладает кистозный компонент, гормонотерапию необходимо проводить длительно

в течение 6 мес — 1 года препаратами только прогестагенового ряда под ежемесячным ультразвуковым контролем.

Таким образом, дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов матки с учетом рецепторного профиля эндометрия, уровня экспрессии маркеров пролиферации дают возможность определить лечебную тактику и получить положительные результаты терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1999.— 20 с.
2. Зайдиева Я. З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение.— М., 2001.— 48 с.
3. Клиническая онкогинекология: рук-во для врачей / Под ред. В. П. Козаченко.— М., 2005.— 289 с.
4. Макаров О. В., Сергеев П. В., Карева Е. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия // *Акушерство и гинекология*.— 2003.— № 3.— С. 32–36.
5. Мгдесян К. К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2002.— 23 с.
6. Пашков В. М., Лебедев В. А. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*.— 2006.— Т. 5, № 6.— С. 61–67.
7. Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской.— М: МЕДпресс-информ, 2001.— 720 с.
8. Морфогенез рака эндометрия как важная составляющая его ранней диагностики / Т. А. Прокопьева, Г. Ф. Латыпова, Е. Е. Горбунова, С. А. Суханов // *Сиб. онкологич. журн.*— 2007.— Прил. № 1.— С. 164–165.
9. Чернуха Г. Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1999.— 40 с.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

І. Ю. КУЗЬМІНА, Н. М. ПАСІЄШВІЛІ, О. М. ПАЩЕНКО, О. О. КУЗЬМІНА

Обстежено 110 жінок у перименопаузальному періоді із залозистою та аденоматозною гіперплазією ендометрія (ГЕ). Показано, що перед вибором лікувальної тактики у пацієнок з ГЕ рекомендовано визначати проліферативну активність клітин ендометрія з урахуванням маркерів проліферації та експресії рецепторів до стероїдних гормонів.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецептори ендометрія, лікувальна тактика, гестагени.

DIFFERENTIAL APPROACHES TO THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN PATIENTS WITH HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE ENDOMETRIUM

I. Yu. KUZMINA, N. M. PASIYESHVILI, O. N. PASCHENKO, O. A. KUZMINA

One hundred and ten perimenopausal women with glandular and adenomatous endometrium hyperplasia (EH) were investigated. It is shown that before the choice of the treatment tactics in patients with EH it is recommended to determine proliferative activity of the endometrium cells considering the markers of proliferation and expression of steroid hormones receptors.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrium receptors, treatment tactics, gestagens.

Поступила 19.10.2011