

ПРОСТАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ

¹Гутикова Л.В., ¹Павловская М.А., ²Колесникова Т.А.,
¹Кухарчик Ю.В., ³Величко М.Г.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²УО «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

³УО «Гродненский государственный аграрный университет»

Основной концепцией этиопатогенеза гиперплазии эндометрия (ГЭ) считается гипотеза хронической гиперэстрогении [1,2]. Однако, по данным литературы, значительную роль в формировании ГЭ, наряду с нарушением гормонального гомеостаза, имеют локальные факторы, включая состояние рецепторного аппарата эндометрия, его пролиферативного потенциала и апоптоза. Авторами установлено, что нарушение экспрессии рецепторов к стероидным половым гормонам является одним из ведущих механизмов формирования ГПЭ [3,4]. По нашему мнению, содержание рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в ткани эндометрия во многом определяет тяжесть ГЭ и возможность эффективного терапевтического воздействия.

Целью исследования явилась оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону при простой ГЭ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 97 женщин в возрасте от 19 до 40 лет в рамках открытого когортного проспективного сравнительного контролируемого исследования: 34 практически здоровые женщины, не имевшие когда-либо эпизодов заболеваний эндометрия (контрольная группа), и 63 пациентки (основная группа) с простой ГЭ без атипии.

Критериями включения в исследование служили: репродуктивный возраст, выполнение исследования в течение I-й фазы менструального цикла, морфологически подтвержденный диагноз ГЭ, отсутствие гормональной терапии на протяжении последних 3 месяцев, отсутствие инфекционной патологии. Необходимым условием участия в исследовании было информированное согласие пациенток.

Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований гениталий и предраки эндометрия, наличие сочетанных доброкачественных заболеваний матки, а также общие противо-

показания для проведения инвазивных внутриматочных вмешательств.

Иммуногистохимическое исследование: изучение рецепторного аппарата эндометрия включало оценку экспрессии α -эстрогеновых (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) в эпителии желез и клетках стромы эндометрия. Использовались моноклональные антитела к α -эстрогеновым (клон SP1, разведение 1:200, Epitomics, США), прогестероновым рецепторам (клон YR85, разведение 1:350, Epitomics, США). Применяли стрептавидин-биотиновую систему детекции KP-500 (Diagnostic Biosystems, США).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным УЗИ признаки ГЭ установлены у большинства пациенток. Обращала внимание статистически значимая тенденция к преобладанию фолликулярных кист яичников ($p=0,084$). При оценке результатов инструментального исследования установлено, что информативность гистероскопии в диагностике ГЭ (по соответствию гистологическому заключению) составила 93,6%.

На основании подсчета иммуногистохимического индекса (ИГИ) было установлено, что у больных с простой ГЭ средний уровень ЭР в эпителии желез был ниже, чем в группе контроля ($U=51,0$, $p=0,0164$). При оценке равномерности распределения рецепторов в эпителии желез эндометрия было выявлено, что практически у половины женщин в обеих группах имело место нерегулярное распределение метки ЭР и/или ПР, вплоть до их полного исчезновения. При этом наибольшее число «рецептор-негативных» зон (70%) приходилось на ЭР в обеих группах в сравнении с ПР. Состояние ЭР в строме эндометрия было аналогично описанным выше в эпителии желез в обеих подгруппах сравниваемых групп, уровень ПР не имел статистически значимой разницы с группой контроля.

При сравнительном анализе уровня ЭР и ПР выявлено, что экспрессия ПР превышала экспрессию ЭР как в эпителии желез ($p=0,004$; $p=0,034$), так и клетках стромы эндометрия ($p=0,001$; $p=0,013$) в 1-х и 2-х подгруппах соответственно. Соотношение ЭР/ПР снижалось относительно группы контроля (1,0) до 0,5 в железах и 0,4 в строме при простой ГЭ. Всех 63 пациенток с

морфологически верифицированным диагнозом простой ГЭ мы разделили на три группы по клиническому течению заболевания.

В 1-ю группу вошли 23 женщины со спонтанным восстановлением менструального цикла после произведенного отдельного диагностического выскабливания (РДВ), что подтвердили результаты гистологического исследования штрих-биопсий эндометрия, проведенных на 18-23-й день после РДВ. При этом гистологические исследования штрих-биопсий эндометрия выявили морфологическую картину фазы секреции у 15 пациенток и атрофию эндометрия - у 8 больных.

Вторую группу составили 22 пациентки после РДВ и курса гормональной терапии гестагенами или синтетическими прогестинами. Продолжительность курса гормонотерапии составила от 3 до 6 мес. При гистологическом исследовании контрольных штрих-биопсий эндометрия не было обнаружено рецидивов ГПЭ.

В 3-ю группу вошли 18 женщин после РДВ и курса гормональной терапии гестагенами или синтетическими прогестинами длительностью 3-6-9 месяцев, у которых на протяжении 2-5 лет наблюдения отмечалось по 2-3 морфологически верифицированных рецидива ГПЭ, в том числе в двух случаях обнаружена атипическая гиперплазия эндометрия.

По нашим данным, при иммуногистохимическом исследовании биопсий эндометрия 18 женщин с ГЭ (6 пациенток из 1-й группы, 5 - из второй и 5 - из третьей) было выявлено два типа экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

Так, первый тип рецепторов был подобен таковому в эндометрии средней и поздней стадий фазы пролиферации у пациенток без нарушения менструального цикла и характеризовался высоким уровнем экспрессии ЭР и ПР в эпителии всех желез (150-200 баллов). Мы обнаружили, что подобная картина была зарегистрирована у 8 пациенток, входящих в 1-ю и 2-ю группы (со спонтанной нормализацией клинико-морфологических показателей после РДВ и с хорошим клинико-морфологическим эффектом от проведенной гормонотерапии).

Мы обнаружили, что второй тип экспрессии ЭР и ПР был верифицирован в гистологических препаратах 10 больных с рецидивирующим течением ГПЭ (пациенток 3-й группы). Он ха-

рактиковался мозаичной картиной экспрессии ядерных рецепторов. При этом в 60-70% желез отмечена высокая степень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, характерная для средней и поздней стадий фазы пролиферации (150-200 баллов). Кроме того, в другой части ядер эпителиальных клеток желез, экспрессия рецепторов была либо низкой, либо полностью отсутствовала (10-50 баллов).

Выявленные нами зоны снижения экспрессии ЭР и ПР в железах эндометрия могут указывать на нарушение регулирующей функции эндогенных половых стероидов. Следует отметить, что в клетках стромы у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ подобных закономерностей в экспрессии рецепторов к стероидным гормонам не выявлено.

Согласно результатам проведенного исследования и дифференцированного анализа экспрессии стероидных гормонов в клетках желез эндометрия при ГЭ у больных с различными вариантами клинического течения заболевания мы обнаружили, что первый тип распределения ЭР и ПР мы наблюдали при иммуногистохимическом исследовании препаратов пациенток с хорошим эффектом от проводимого лечения. Следует отметить, что данный тип экспрессии характерен для эндометрия средней и поздней стадий фазы пролиферации при нормальном менструальном цикле и отличается высоким уровнем содержания ЭР и ПР в эпителии всех желез. Мы считаем, что полученные нами данные свидетельствуют о патогенетически обоснованном назначении гестагенов во второй фазе менструального цикла пациенткам при данном варианте ГЭ, что дает возможность прогнозировать удовлетворительный клинико-морфологический эффект уже через 3 месяца лечения в большинстве наблюдений.

Второй тип распределения ЭР и ПР наблюдался при иммуногистохимическом исследовании препаратов больных с рецидивирующей ГЭ. Он отличался мозаичной картиной за счет обеднения (вплоть до полного опустошения) ядер эпителия отдельных желез и клеток стромы в отношении окрашивания, что свидетельствует о снижении экспрессии рецепторов. При этом обнаруженные нами зоны отсутствия ЭР и ПР указывают на локальное нарушение сигнальных путей половых стероидов, что может послужить основой для формирования автономности эндометри-

альной ткани. Следует отметить, что одним из первых клинических проявлений возникновения этого процесса является резистентность к гормональной терапии, которая выражается в рецидивах заболевания и возможности неопластической трансформации эндометрия, что зарегистрировано нами у больных с данным вариантом ГПЭ. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о необходимости максимального подавления пролиферативной активности в ткани эндометрия у пациенток с данным иммуногистохимическим типом распределения стероидных рецепторов. Поэтому, по нашему мнению, при назначении гормонотерапии таким больным предпочтение следует отдавать агонистам гонадотропин-рилизинг гормона.

Выводы:

1. Состояние рецепторов половых стероидов при гиперплазии эндометрия без атипии характеризуется снижением их экспрессии в разной степени при различных вариантах клинического течения заболевания.

2. Критериями дифференцированного подхода к гормонотерапии и выбора органосохраняющего лечения является характер их распределения в эпителии желез эндометрия, что необходимо учитывать во избежание резистентности к консервативному лечению.

Литература

1. Гиперплазия эндометрия: атипия и ангиогенез / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 21-27.

2. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О.В. Шарапова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С.31-36.

3. Клинышкова, Т.В. Иммуногистохимическое исследование рецепторов при гиперплазии эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Омский научный вестник. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и лечения в здравоохранении». – Омск, 2009. – С. 80-82.

4. Макаров, И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 17-19.