

О.М. Носенко, д.м.н., професор, І.Г. Постолюк, к.м.н., Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, В.Е. Дорошенко, Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства, О.І. Парницька, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієнток із безпліддям



О.М. Носенко

Термінологія, поширеність КНГЕ та частота порушень репродуктивної функції при цій патології

Збереження здоров'я жінок і вивчення пов'язаних з гендерною проблематикою захворювань залишаються пріоритетними напрямками інтелектуальної, профілактичної та персоналізованої медицини. Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена насамперед високим ризиком злоякісної трансформації, проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу (МЦ), аномальними матковими кровотечами й анемією у жінок, а також із настанням і виношуванням вагітності у жінок репродуктивного віку.

Гіперплазія ендометрія – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової оболонки тіла матки й найбільш поширена доброякісна патологія матки серед жінок різних вікових груп, в основі якої лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідносин, зміни функції та морфології ендометрія із втратою координації між залозистим і стромальним компонентами, зумовленою порушеннями апоптозу, дії гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), гонадотропінів і статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональним розростанням генетично змінених залоз.

За даними літератури, гіперпластичні процеси ендометрія становлять 15-40% у структурі всієї гінекологічної патології, а у разі поєднання з лейоміомою матки цей показник підвищується до 76%. В останні роки спостерігається зростання захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія, що пов'язують як з несприятливою екологічною обстановкою, так і зі збільшенням кількості хронічних соматичних захворювань і зниженням імунітету у жінок.

Серед пацієнток репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія виявляють з частотою до 50% випадків, і вони призводять до порушень репродуктивної функції. При цьому репродуктивна функція після лікування реалізується лише у 27% випадків. У метааналізі, проведеному С.С. Gunderson et al. (2012), було вивчено результати сучасних досліджень у сфері онкології та репродуктології за участю жінок з гіперплазією ендометрія при лікуванні прогестинами, опубліковані в базах даних MEDLINE з 2004 по 2011 р. За даними цього метааналізу, у 77,7% пацієнток спостерігалася реакція на гормональну терапію, повну відповідь на лікування прогестинами зареєстровано у 65,8% жінок, рецидив – у 23,2% пацієнток, неефективність лікування – у 14,4%, настання вагітності протягом трьох років – у 41,2%. Згідно з результатами метааналізу М. Koskas et al. (2014) вагітність при атиповій гіперплазії ендометрія настає протягом двох років лише у 32% випадків.

За даними проведеного нами ретроспективного дослідження, неефективне лікування КНГЕ у безплідних жінок спостерігається в 10,42% випадків, рецидиви після комбінованого лікування протягом року – у 8,99%, а вагітність – лише у 25,00%, що переконливо свідчить про необхідність розробки нових, більш ефективних способів лікування безпліддя при КНГЕ.

Протягом кількох останніх десятиліть було запропоновано та використано багато різних систем класифікації гіперплазії ендометрія. До 1985 р. такі терміни, як «легка», «помірна» і «тяжка гіперплазія», часто застосовували у США, а такі терміни, як «кістозна» й «аденоматозна гіперплазія», були більш популярними в Європі. Плутина в термінології й розбіжності в критеріях між експертами, навіть у межах однієї й тієї самої країни, стали настільки серйозними, що в 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала свою класифікацію гіперплазії ендометрія (WHO94). Вона була заснована на дослідженнях, у яких було доведено кореляцію між наявністю цитологічної атипії і підвищеним ризиком раку ендометрія, і ця класифікація стала ефективним стандартом термінології в усьому світі. WHO94 використовує два критерії: наповненість ендометрія залозами (залозиста комплексність) і наявність ядерної атипії. Це дозволило виділити чотири категорії гіперплазії ендометрія: проста, комплексна, проста атипова й комплексна атипова гіперплазія, які мають різний ступінь ризику розвитку раку ендометрія – <1, 3, 8 і 29% відповідно.

У разі простої неатипової гіперплазії ендометрія залозисто-стромальне співвідношення незначно перевищує 1, і зміна конфігурації залоз обмежується випадковими відхиленнями від трубчастих або більш вираженими змінами залозистої архітектури. При КНГЕ спостерігається гістоструктурна атипія у вигляді значного зменшення стромального компонента і надзвичайно складної, комплексної конфігурації залоз. У деяких випадках трубчасті залози при КНГЕ так щільно прилягають одна до одної, що строма, яка їх розділяє, скорочена до тонких смужок з подовжених клітин.

Під час вивчення зразків ендометрія від пацієнток з КНГЕ і безпліддям визначено наявність різко вираженої вогнищевої або дифузної проліферації епітелію залоз. Залози були збільшені в кількості, розташовані тісно, місцями «спинка до спинки», мали химерну, розгалужену форму, проте інвазія епітелію в підлеглу строму була відсутня, залози були чітко відмежовані одна від одної. Просвіт ряду залоз був звужений, неправильної форми. В окремих випадках спостерігали багаторядні сосочкові структури, які вдаються в просвіт залоз, і структури типу «залоза в залозі».

Цікаво, що у більшості безплідних пацієнток з КНГЕ ендометрій, забраний при гістероскопії в період передбачуваного вікна імплантації, за своїми морфофункціональними властивостями відповідав хронологічно критеріям R.W. Noyes і О.І. Топчиевой (22-му дню МЦ) (рис. 1). У меншій частині жінок були відсутні хронологічно повноцінні секреторні зміни ендометрія, що відповідали 22-му дню МЦ за вищезазначеними критеріями (рис. 2).

Морфофункціональний стан та рецептивність ендометрія у безплідних пацієнток з КНГЕ

Ендометрій являє собою гормоночутливу тканину, яка має здатність не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, а й до певного реагування на всі зміни гормонів, цитокінів, молекул

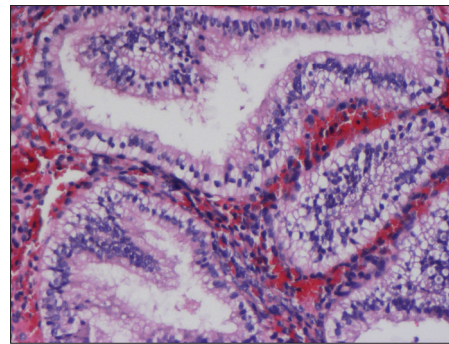


Рис. 1. КНГЕ з повноцінними секреторними змінами, хронологічно відповідними 22-му дню МЦ; наявність багатощарових епітеліальних сосочкових структур, що вдаються в просвіт залоз. Забарвлення гематоксином та еозином, x100

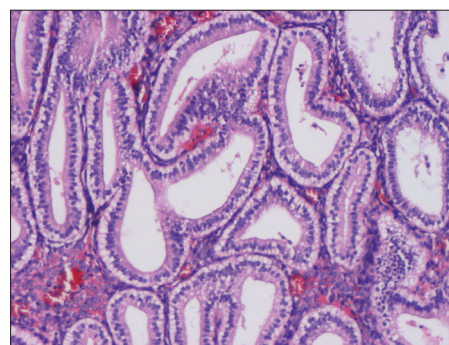


Рис. 2. КНГЕ без повноцінних секреторних змін, хронологічно відповідних 22-му дню МЦ. Просвіт більшості залоз звужений. Забарвлення гематоксином та еозином, x60

адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму. Ця взаємодія забезпечується завдяки комплексній мережі міжклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у якій усі вищепераховані молекули діють паракринно, аутокринно або ендокринно. Крім того, на думку О.В. Шарпапової і співавт. (2006), існує безліч хімічних речовин, здатних імітувати функцію гормонів для зв'язування з їх рецепторами, зміни сигналопровідних шляхів, синтезу інгібіторів стероїдних гормонів або безпосередньо змінювати метаболізм стероїдних гормонів.

У наш час гіперплазію ендометрія розглядають як послідовний спектр проліферативних змін, ступінь морфологічного і клінічного вираження яких поступово наростає від простої та комплексної гіперплазії без атипії до атипичних передракових станів ендометрія.

Гіперплазія й атрофія ендометрія можуть послідовно змінювати одна одну залежно від змін гормональних взаємовідносин у репродуктивній системі. Ендометрій як тканина-мішень, що відчуває на собі вплив статевих гормонів, надзвичайно чутливий до дії активних у проліферативному відношенні естрогенів. Вважається, що активні у проліферативному відношенні естрогени – основний фактор, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, яка за відсутності впливу прогестерону прогресує в просту або комплексну гіперплазію ендометрія. Підвищені рівні фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів мають стимулюючу дію на функцію яєчників, які відповідають підвищеною продукцією естрогенів, не компенсованих дією прогестерону. Наслідком цього нерідко є поєднання гіперплазії ендометрія з лейоміомою матки,

ендометріозом, доброякісними гормонально залежними захворюваннями молочних залоз. Однак, як свідчать інші дані, ці самі патологічні процеси виникають і без гіперестрогенемії.

Було встановлено нові загальнобіологічні закономірності дії естрогенів і стероїдних гормонів загалом. Стало зрозуміло, що для реалізації своїх ефектів у тканинах-мішенях естрогенові гормони використовують безліч позаклітинних і внутрішньоклітинних посередників. Порушення в роботі цих посередників призводять до зміни дії естрогенів на органи-мішені. У якості таких посередників виступають різні гормони, фактори росту, ліпідні медіатори, цитокіни, біогенні аміни та ін. Таким чином, можна припустити, що для того, щоб в ендометрії виник злоякісний процес, естрогени мають діяти на нього в сукупності з якимось ненормальним оточенням.

Але все-таки в першу чергу характер проліферації ендометрія зумовлений рівнем і співвідношенням гормонів і здатністю ендометрія до їх зв'язування, тобто кількістю і якістю специфічних рецепторів. Можна вважати, що генетично зумовлений дефіцит або надлишок рецепторів прогестерону й естрогенів, або порушення цієї рецепторної системи під впливом різних патогенетичних факторів є однією з причин неефективності гормонального лікування та безпліддя.

Літературні джерела свідчать про те, що вміст цитозольних рецепторів прогестерону й естрогенів при проліферативних процесах ендометрія коливається в широких межах і нерідко результати досліджень суперечливі. За даними деяких авторів, кількість рецепторів естрогенів у гіперплазованому ендометрії більша, ніж у проліферативну й секреторну фази нормального МЦ. На думку інших авторів, найбільш високий рівень рецепторів прогестерону й естрогенів визначається у тканині ендометрія в осіб з атиповою гіперплазією, найнижчий – при поліпах ендометрія. У ході досліджень виявлено, що концентрація рецепторів естрогенів при аденокарциномах нижча, ніж у гіперпластичному ендометрії, але вища, ніж у нормальному, а рівень рецепторів прогестерону, навпаки, в гіперпластичному ендометрії вищий, ніж у нормальному. В іншому дослідженні виявлено зниження експресії рецепторів прогестерону від нормального ендометрія до гіперплазованого. При поліпах ендометрія рівень рецепторів прогестерону відповідає пізній проліферативній фазі МЦ.

За нашими даними, рівень імунореактивних стероїдних рецепторів при КНГЕ широко варіює як у різних залозах, так і в різних ділянках строми ендометрія у різних пацієнток (рис. 3). В окремих спостереженнях визначено осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багатощаровості епітеліальних клітин за іноді повної відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм (рис. 4). У частині пацієнток спостерігається виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення рецепторів: у залозах до естрогенів- α – у 27,11% випадків (рис. 4) і до прогестерону – у 15,06%, у стромі до естрогенів- α – у 27,11% випадків і до прогестерону – у 15,06%.

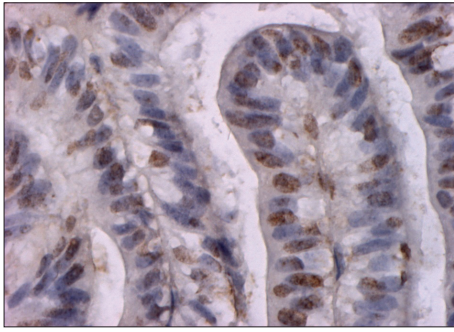


Рис. 3. Відсутності до інтенсивної експресії: нерівномірна експресія рецепторів прогестерону в залозах і стромі ендометрія у пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних перетворень на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до прогестерону. $\times 400$

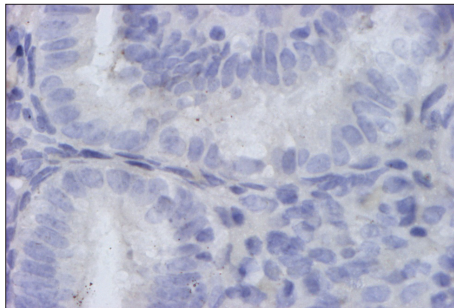


Рис. 4. Відсутність експресії рецепторів естрогенів- α в залозах і стромі ендометрія у пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідними секреторними перетвореннями на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- α . $\times 400$

Певні успіхи, досягнуті в розумінні патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, дозволили обґрунтувати існування двох патогенетично неоднорідних варіантів цього захворювання: у жінок з наявністю ознак ендокринно-обмінних порушень і за їх відсутності в організмі. Перший патогенетичний варіант пов'язується з дією естрогенів, молодим віком, наявністю надлишкової маси тіла, раннім менархе, підвищеною експресією рецепторів прогестерону й естрогенів, він не пов'язаний з дією E_2 і, швидше за все, має інший механізм розвитку. Частота виникнення гіперплазії ендометрія знижується у разі пізнього менархе, наявності в анамнезі трьох і більше пологів, відсутності надмірної маси тіла, при прихильності до вегетаріанської дієти, курінні.

Гормональний фон, як відомо, не тільки визначає патогенетичний варіант і моделює біологічні особливості розвитку гіперплазії ендометрія, а й впливає на клінічний перебіг захворювання. Естрогени в невисоких дозах індукують синтез рецепторів прогестерону і своїх власних рецепторів. Прогестерон запобігає естрогеніндукованому клітинному поділу.

На думку фахівців, уміст рецепторів прогестерону і естрогенів у тканині ендометрія визначає тяжкість гіперпластичного процесу й можливість ефективного терапевтичного впливу на нього. Проте в роботі О.В. Макарова і співавт. (2003) показано, що більше ніж у половині випадків за низького рівня рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія або навіть за їх відсутності спостерігається повне клінічне та морфологічне одужання. У літературі з'являється дедалі більше повідомлень про те, що зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою умовою для виникнення гіперпластичних процесів ендометрія.

Вважається, що в більшості випадків внутрішньоматкова гіперплазія з атипією і гіперплазія ендометрія без атипії беруть початок з єдиної клітини-попередника, можливо, в результаті генетичних альтерацій.

Нормальний процес росту клітин вимагає тонкого балансу між гормонами, факторами росту та молекулами адгезії, у тому числі інтегринами й апоптоз-зв'язаними генами; зміна синтезу та/або експресії цих факторів може зумовлювати розвиток доброякісних або злоякісних проліферативних захворювань. Серед перерахованих факторів інтегрини, які належать до великого суперсімейства рецепторів клітинної адгезії,

координують розпізнавання клітинно-поклаклинного матриксу й піддаються динамічним змінам у межах МЦ в жіночому ендометрії, є молекулами адгезії при імплантації ембріона.

Інтегрини являють собою гетеродімерні трансмембранні комплекси α - і β -субодиниць, у яких цитоплазма модулює афінність рецептора зв'язувального ліганду, розподіл, поверхневу експресію, клітинну адгезію, а також поширення. Інтегринам належить провідна роль у регуляції проліферації і диференціюванні клітин завдяки їх впливу на різні шляхи передачі сигналу при кооперації з іншими молекулами, такими як гормони, цитокини та фактори росту. Встановлено, що експресія інтегринів диференційовано регулюється в пухлинах і пошкоджується в ракових клітинах, корелює із змінами інвазивності, пухлинної прогресії і метастатичним потенціалом.

Водночас інтегрини відіграють найважливішу роль у репродукції, в рецептивності ендометрія. Спільна продукція β_3 -, β_4 - і α_1 -інтегринів спостерігається в залозистому епітелії тільки в період вікна імплантації. У жінок з різними видами безпліддя виявляють порушення секреції $\alpha v \beta_3$ -інтегринів.

Лейкемія-інгібууючий фактор (ЛІФ) належить до сімейства лігандів і також є плейотропним цитокином, що має велике значення в репродукції людини й розвитку ендокринзалежних пухлин. Наявність достатньої експресії ЛІФ у період вікна імплантації є однією з необхідних умов для нормальної рецептивності ендометрія та успішної імплантації ембріона.

У ході проведених досліджень нами встановлено, що експресія таких молекул імплантації, як ЛІФ і $\alpha v \beta_3$ -інтегрини, в ендометрії безплідних жінок репродуктивного віку з КНГЕ в період передбачуваного вікна імплантації знижена і становить від контрольних показників відповідно $96,33 \pm 0,97$ ($p < 0,01$) і $90,24 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$). При КНГЕ із секреторними змінами HScore ЛІФ перевищує такий за відсутності секреторних змін в 1,12 раза ($p < 0,01$), HScore $\alpha v \beta_3$ -інтегринів – в 1,06 раза ($p < 0,0$). Характер імунозабарвлення переважно нерівномірний і варіює від помірної інтенсивності до відсутності (рис. 5–8). У поодиноких випадках спостерігалися відсутність експресії ЛІФ у залозах та її наявність у стромі.

Численні дослідження останніх років присвячено оцінці експресії в ендометрії в нормі та патології факторів росту і їх рецепторів, а також факторів проліферації (ядерного антигена проліферувальних клітин (PCNA), Ki-67), необхідних для реплікації геномної ДНК. Проведені нами дослідження показали, що при КНГЕ в період передбачуваного вікна імплантації різко збільшена проліферація клітин залоз і стромі ендометрія, при цьому інтенсивність процесів апоптозу в залозах знижена, а в стромі – підвищена. Значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу призводить до накопичення залоз в ендометрії та зміни його рецептивності. Процеси проліферації в період передбачуваного вікна імплантації більш виражені при КНГЕ без вихідної хронологічно повноцінної секреторної трансформації ендометрія, що свідчить про більш глибокі порушення морфологічного стану ендометрія саме при цьому різновиді КНГЕ. На тлі КНГЕ з вихідною хронологічно повноцінною секреторною трансформацією ендометрія спостерігаються менш виражені процеси проліферації і більша збалансованість між процесами проліферації й апоптозу, що забезпечує більш сприятливий прогноз при лікуванні безпліддя саме у цієї категорії пацієнток.

В останні роки встановлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації ендометрія беруть участь не тільки естрогени, а й біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини), хоріогонін та інші пептиди, які продукуються клітинами так званої дифузної ендокринної системи – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD-система). У нормі

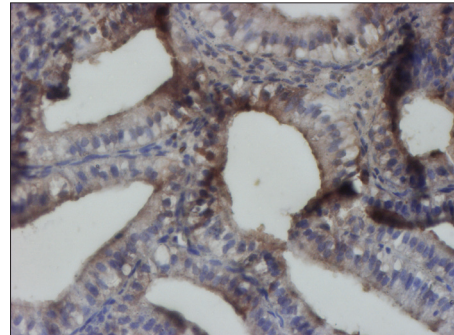


Рис. 5. Відсутності до інтенсивної секреції: нерівномірна секреція ЛІФ в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ без відповідних секреторних перетворень ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до ЛІФ. $\times 300$

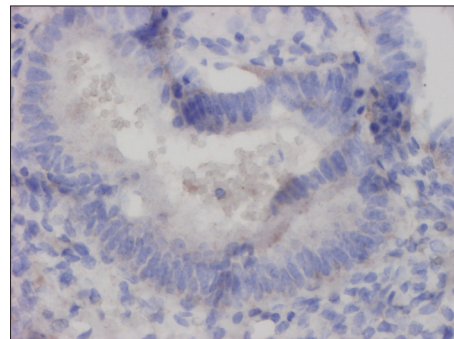


Рис. 6. Відсутність секреції ЛІФ в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ із секреторними перетвореннями, хронологічно відповідними 22-му дню МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до ЛІФ. $\times 400$

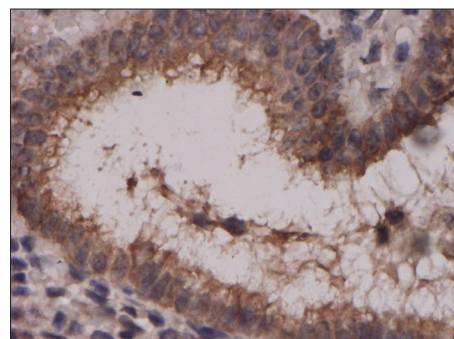


Рис. 7. Знижена, нерівномірна, середньої інтенсивності секреція $\alpha v \beta_3$ -інтегринів в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідними секреторними перетвореннями. ІГХ-забарвлення МАТ до $\alpha v \beta_3$ -інтегринів. $\times 300$

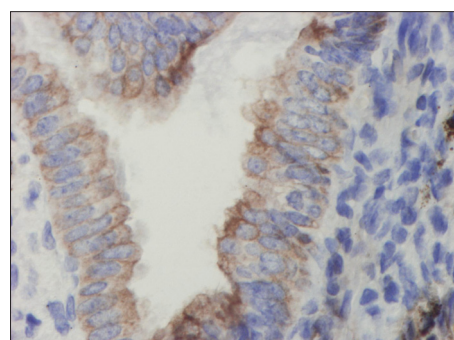


Рис. 8. Знижена, нерівномірна, середньої інтенсивності секреція $\alpha v \beta_3$ -інтегринів в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних перетворень ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до $\alpha v \beta_3$ -інтегринів. $\times 300$

апудоцити наявні в багатьох органах, проте в злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, у тому числі в ендометрії, виявляється багаторазове підвищення їх концентрації. Це створює умови для гіперсекреції біологічно активних речовин у загальний кровообіг і впливу останніх на організм пацієнтки в цілому. Встановлено, що в незмінній і атрофічній слизовій оболонці тіла матки апудоцити або відсутні, або містяться в низьких концентраціях, тоді як при дифузній гіперплазії й аденокарциномі їх рівень зростає в 5 і 20 разів відповідно.

Одним з ключових факторів успішного настання вагітності є стан ендометрія в період вікна імплантації. Саме в цей період активуються процеси апоптозу в ендометрії і їх наявність виступає в ролі біологічного маркера адекватно підготовленого до імплантації ендометрія. Гістони (компоненти ядер), що виділяються в процесі апоптозу, беруть участь у матковій секреції та проліферації іммунокомпетентних клітин, переважно великих гранулярних лімфоцитів, в ендометрії.

Відомо, що в нормальному ендометрії залежно від фази МЦ змінюється субпуляційний склад лейкоцитів. У середній стадії секреторної фази в ендометрії переважають натуральні кілерні (НК) клітини, що експресують CD56+ і CD16-, які розглядаються як ланка місцевих імунних механізмів, що беруть участь в імплантації і розвитку вагітності.

У периферичній крові НК-клітини становлять 10–20% лімфоцитів і характеризуються CD3-CD56+ фенотипом гранульованих лімфоцитів. НК-клітини людини поділяються на два підтипи, один із яких – CD16+НК-клітини – демонструє високу цитотоксичну активність подібно до таргетних клітин, а інший – CD16-НК-клітини – забезпечує високу продукцію цитокинів, необхідних для імплантації ембріона. CD16+НК-клітини становлять близько 85–90% НК-клітин периферичної крові, тоді як CD16-НК-клітини – не більше 10–15%. На противагу НК-клітинам периферичної крові більшість ендометриальних НК-клітин є CD16-, які досягають 70–80% ендометриальних лімфоцитів у секреторну фазу.

Проведені нами дослідження показали, що в жінок з КНГЕ і безпліддя в ендометрії спостерігається дисфункція імунної реактивності, яка характеризується зниженням умісту CD56+НК-клітин і підвищеною інфільтрацією ендометрія CD16+НК-клітинами, що різко знижує позитивний прогноз настання вагітності і вимагає проведення специфічної імунотерапевтичної терапії поряд з таргетною гормонотерапією.

Активізація вікна імплантації в ендометрії супроводжується значними ультраструктурними змінами ендометриальних епітеліальних клітин. Сканування електронним мікроскопом поверхневого епітелію матки шурів, мишей і жінок дозволяє зафіксувати появу розвинених ектоплазматичних протрузій ендометриальних епітеліальних клітин (піноподій) у короткий період часу, що відповідає вікну імплантації. Тривалість існування розвинених піноподій зазвичай не перевищує двох діб, однак конкретний день їх формування може варіювати у різних жінок. У природних циклах розвинені піноподії спостерігаються в дні LH +6–8 (20–22-й день МЦ).

Саме піноподії вступають у контакт із трофобластичною поверхнею бластоцисти. На ділянці коншептуса, де відбувається перший контакт між трофобластом і епітелієм просвіту матки, надалі утворюються ворсини хоріона з подальшим формуванням гемохоріального типу плаценти. Інвазія відбувається шляхом інтрузії: синцитіотрофобласт проникає між клітинами епітелію матки, перш ніж їх фагоцитувати. Поширення трофобласта в строму матки супроводжується лізисом базальної мембрани шляхом активації протеаз і металопротеаз. Цей процес строго контролюється й обмежується місцем імплантації (на відміну від пухлинного процесу).

Як показали наші дослідження, у жінок з КНГЕ рееструють ділянки відсутності піноподій у 47,59% випадків, піноподій дрібних розмірів – у 79,52% і рясні, дрібні, товсті мікроросинки – у 37,95% пацієнток, а також зниження частоти наявності розвинених піноподій у 2,72 раза, піноподій великих розмірів – у 3,39 і невеликої чисельності мікроросинок – у 3,64 раза, підвищення частоти виявлення піноподій середніх розмірів у 3,65 раза, мікроросинок у помірній кількості – у 3,74 раза. Характерною рисою ендометриальних піноподій при КНГЕ є наявність мозаїцизму їх форми (60,24%) та розмірів (64,46%).

Особливості розвитку піноподій і мікроросинок у жінок з КНГЕ залежать від ступеня вираження секреторних змін. У пацієнток з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних змін (рис. 9) порівняно з жінками з відповідними секреторними змінами (рис. 10) в 1,59 раза ($p < 0,01$) частіше зустрічаються ділянки відсутності піноподій; в 1,31 ($p < 0,01$) – піноподій, що розвиваються; в 1,38 ($p < 0,01$) – піноподії

Продовження на стор. 50.

О.М. Носенко, д.м.н., професор, І.Г. Постолок, к.м.н., Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, В.Е. Дорошенко, Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства, О.І. Парницька, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової зіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієнок із безпліддям

Продовження. Початок на стор. 48.

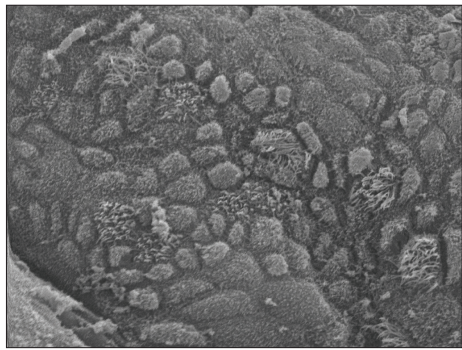


Рис. 9. Скануюча електронна мікроскопія ендометрія пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідної секреторної трансформації з порушенням формування й розвитку піноподій та їх мікрворослин у період, хронологічно відповідний вікню імплантації: мозаїцизм форми та розмірів, ділянки відсутності піноподій; безліч коротких, товстих мікрворослин; поява циліарних клітин. Шкала барів = 5 мкм

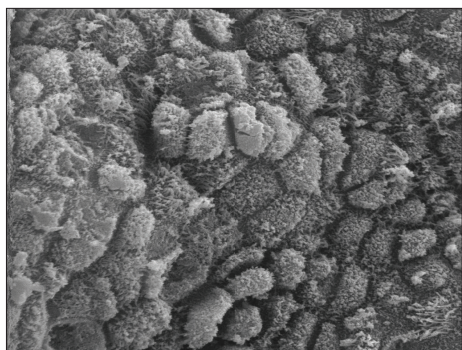


Рис. 10. Скануюча електронна мікроскопія ендометрія пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідною секреторною трансформацією та порушенням формування піноподій і їх мікрворослин у період, хронологічно відповідний вікню імплантації: мозаїцизм, безліч коротких, товстих мікрворослин; поява циліарних клітин. Шкала барів = 5 мкм

середніх розмірів, тоді як розвинені і великі піноподії – рідше у 3,91 ($p < 0,01$) і 2,70 ($p < 0,01$) рази.

Адипонектин як фактор, що перешкоджає розвитку інсулінової резистентності і розвитку захворювань, які характеризуються патологічною естрогензалежною проліферацією

Ожиріння є добре відомим фактором ризику виникнення гіперпроліферації ендометрія. Жінки з підвищеною масою тіла мають збільшений рівень ендогенних естрогенів у зв'язку з перетворенням андростендіону в естрон у периферійній жировій тканині. Продукція цих естрогенних субстанцій, пов'язаних із кількістю жирової тканини, може бути важливим джерелом естрогенів у жінок, які страждають на ожиріння. Таке збільшення рівня циркулюючих естрогенів має локальний вплив на ендометрій, що призводить до його проліферації, розвитку ендометріальної гіперплазії, а в деяких випадках – до раку ендометрія.

Адипонектин був відкритий і детально досліджений майже одночасно з лептином. Встановлено хімічну структуру адипонектину (поліпептид, що складається з 244 амінокислот, молекулярна маса 30 кДа). Секретація гормону відбувається безпосередньо в судинну систему, що забезпечує досить високі його концентрації в сироватці крові – приблизно 0,01% від усіх білків плазми крові; його рівень варіює від 1,7 до 30 мкг/мл. Рівень адипонектину зворотно корелює зі ступенем розвитку резистентності до інсуліну: чим вона вища, тим нижчий рівень адипонектину в сироватці. У зв'язку з цим адипонектин розглядають як фактор, що перешкоджає розвитку інсулінорезистентності.

У низці досліджень останніх років показано, що інсулінорезистентність є фактором ризику виникнення захворювань, що характеризуються патологічною естрогенною проліферацією. Оскільки маркером резистентності тканин до інсуліну є адипонектин, логічно припустити, що зниження його рівня може слугувати непрямою оцінкою ризику естрогензалежних гіперпластичних процесів.

Адипонектин реалізує свої біологічні ефекти, маючи різну четвертинну структуру, а саме – у вигляді мономерних молекул або олігомерних комплексів, які можуть містити від 3 до 18 субодиниць (молекул) адипонектину. Крім того, сам мономер адипонектину може існувати у вигляді неповнорозмірної молекули, точніше, її глобулярного або фібрилярного домену.

Адипонектин має два види рецепторів – AdipoR1 і AdipoR2, які здатні до олігомеризації з утворенням гомо- й гетеромерних комплексів. Кожна з вищезазначених форм молекули адипонектину, крім фібрилярного домену, має певну афінність щодо рецепторів: глобулярний домен молекули адипонектину зв'язується з обома типами рецепторів, тоді як повнорозмірний мономер адипонектину, а також його олігомери мають спорідненість до AdipoR25. Фібрилярний домен молекули, можливо, має свій власний рецепторний апарат. Взаємодія різних форм адипонектину з рецепторами зумовлює низку метаболічних перебудов: підвищення утилізації глюкози тканинами, посилення β -окислення жирних кислот, зниження гліколізу в печінці, що на системному рівні виражається в поліпшенні ліпідного профілю плазми крові та відновленні чутливості тканин до інсуліну. З цієї причини зниження рівня адипонектину традиційно є маркером інсулінорезистентності, а підвищення його рівня – маркером відновлення інсулінової чутливості.

Протипухлинну, антипроліферативну і проапоптогенну активність адипонектину було продемонстровано в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Зокрема, адипонектин інгібував ріст клітин м'ясоїтоцитарної лейкемії, клітин раку грудної залози ліній MDA-MB-231, MCF-7 і T47D, клітин раку ендометрія HIC-1-A та RL95-2. Внутрішньопухлинне введення адипонектину супроводжувалося значним пригніченням зростання фібросаркоми лінії T241. В одному з досліджень показано, що після тижневої терапії розмір пухлини зменшився на 60%. Схожі результати отримано й на клітинах раку грудної залози MDAMB-231. В експерименті нокаутуванням за геном адипонектину мишам вводили рекомбінантний адипонектин, після чого реобували значне зменшення розміру прищепленої пухлини та ступеня її метастазування.

Одним із механізмів, що пояснюють пряму антипроліферативну активність адипонектину, може бути взаємодія з низкою ростових факторів, які впливають на клітинну проліферацію. Це, у свою чергу, перешкоджає їх взаємодії зі своїми рецепторами. Адипонектин селективно зв'язує фактор росту тромбоцитів BB, гепаринзв'язувальний епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів; усі вони є мітогенами для клітин-мішеней. Таким чином, адипонектин здатний блокувати проліферативні каскади не тільки на рецепторному, а й на дорецепторному рівні.

Нещодавно проведені дослідження виявили наявність рецепторів адипонектину на багатьох типах клітин, у тому числі в естрогензалежних тканинах. Вивчення регуляторних механізмів експресії рецепторів до адипонектину становить величезний практичний інтерес, насамперед з огляду

на можливість її фармакологічної корекції, що є одним із перспективних підходів до лікування патологічної естрогенної проліферації. Існує чіткий взаємозв'язок між рівнем сироваткового інсуліну й рівнем експресії рецепторів до адипонектину: гіперінсулінемія має патофізіологічний вплив на експресію обох типів рецепторів. Показано, що на тлі гіперінсулінемії експресія AdipoR1 і AdipoR2 істотно знижується, що створює умови для порушення фізіологічних функцій адипонектину. Зниження експресії рецепторів адипонектину призводить до розвитку так званої адипонектинової резистентності. Цей феномен проявляється наступним чином. Незважаючи на адекватний сироватковий рівень адипонектину, у клітинах не спостерігаються адипонектиніндуковані сигнали, оскільки щільність рецепторів до нього надзвичайно низька. Феномен адипонектинової резистентності нерозривно пов'язаний зі стійкістю тканин до інсуліну: при гіперінсулінемії блокується експресія рецепторів до адипонектину, що відіграє істотну роль у формуванні порушень функцій адипонектину і, як наслідок, у розвитку інсулінорезистентності. Тому цей взаємозв'язок можна схарактеризувати як «хибне коло». У підвищення транскрипційної активності генів AdipoR1 і AdipoR2 роблять вагомий внесок агоністи рецепторів активзації проліферації пероксисом PPAR α і PPAR γ , які також традиційно використовують для корекції інсулінорезистентності. Є також дані про те, що адипонектин активує PPAR α -рецептори. Тому можна стверджувати, що взаємодія адипонектину зі своїми рецепторами супроводжується збільшенням рівня останніх.

У кількох дослідженнях показано зв'язок між адипонектином і репродуктивною функцією. У щурів адипонектин, рецептори адипонектину AdipoR1 та AdipoR2 експресуються в клітинах теки, жовтого тіла й овоцитах. Плазмовий рівень адипонектину зменшується при преєкламсії, визначають низькі показники сироваткового вмісту адипонектину у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Деякі дослідники встановили, що бластоцисти мишей і кроликів експресують AdipoR1 і AdipoR2 мРНК, проте тільки бластоцисти кроликів виділяють мРНК адипонектину. У матці кроликів адипонектин, AdipoR1 і AdipoR2 експресуються в залазах у передімплантаційному стадії. Інше дослідження продемонструвало високу експресію AdipoR1 і AdipoR2 у середині секреторної фази ендометрія людини. Крім того, сироваткові рівні адипонектину знижуються в жінок з ендометріозом, ановуляторним СПКЯ, гестаційним діабетом і раком ендометрія. Ці дослідження показують, що адипонектин і AdipoR1/R2s гормонально регулюються в критичні моменти в перитипі післяімплантаційного періоду і відхилення у продукції адипонектину й AdipoR1/R2s спостерігаються при деяких патологічних станах, пов'язаних із втратою вагітності та патологією імплантації. Хоча було створено кілька різних моделей дефіциту адипонектину, AdipoR1 і AdipoR2 у мишей, про репродуктивний фенотип постійно не повідомлялося або він не був досліджений на систематичній основі. Така неясність не дає змоги визначити, чи має цей ліганд і його рецептори важливе значення для жіночої репродуктивної функції. Крім того, кілька паралогів адипонектину було ідентифіковано у мишей – C1q/TNF α -залежні білки, а отже, вони можуть компенсувати адипонектин у нульових мишей у процесі передімплантаційного розвитку, імплантації та децидуалізації. Проте формальні дослідження залежності

перехресних перешкод між адипонектином і жіночою репродуктивною системою під час імплантації та ранньої вагітності досі поодинокі. У дослідженні вивчали продукцію і гормональну регуляцію адипонектину, AdipoR1/R2s у передімплантаційному ембріоні й матці миші і встановили наявність адипонектину, AdipoR1 і AdipoR2 мРНК в децидуальних клітинах місця імплантації у мишей і в штучно децидуалізованих клітинах. Уперше було показано, що адипонектинова сигналізація може відігравати важливу роль у передімплантаційному розвитку ембріона й рецептивності матки аутокринним і паракринним шляхом.

Нами встановлено, що до розвитку КНГЕ призводить зниження продукції адипонектину порівняно зі здоровими жінками в 1,51 рази ($p < 0,02$), яке вірогідно більш виражене у жінок з підвищеною масою тіла. Існує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину у хворих на КНГЕ і масою тіла ($r = -0,37$, $p < 0,05$), індексом маси тіла ($r = -0,34$, $p < 0,05$), рівнем інсуліну ($r = -0,34$, $p < 0,05$), наявністю інсулінорезистентності ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Відновлення репродуктивної функції у пацієнок з КНГЕ

На сучасному етапі, незважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування гіперпластичних процесів ендометрія залишається актуальною. Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, різноманітність тлумачень окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних порушень) створюють певні труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до цієї проблеми.

Згідно з протоколом, затвердженом наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р., лікування пацієнок з КНГЕ включає такі етапи:

- видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням і деталізацією подальшої тактики залежно від виду патології;
- гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія (гестагени, агоністи GnRH);
- оптимізація гормонального статусу з метою попередження подальшого розвитку гіперестрогенемії. У репродуктивному віці – відновлення двофазного МЦ за необхідності збереження репродуктивної функції: використання гормональних контрацептивів з гестагеном, що має антипроліферативний ефект на ендометрій, або локальне застосування гестагену, що виділяється в порожнину матки (левоноргестрел-виділяюча система);
- корекція обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної і вегетативної нервової системи, корекція імунного статусу. Диспансерне спостереження протягом 3 років: лікувально-охоронний режим, дієтотерапія, реабілітаційні та протирецидивні заходи.

Для лікування КНГЕ за клінічним протоколом рекомендується призначення таких препаратів:

- медроксипрогестерону ацетат, або гестонорону капрат в осіб віком до 18 років (після погодження терапії з онкогінекологом) і віком 19-40 років, причому в обох групах – у дозі 200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень упродовж 6 міс;
- 17-гідроксипрогестерону капронату (17-ГПК) по 500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 міс;

