

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК618.145-007.61-078:57.083.3' 175

*І.Ю. Кузьміна, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова, О.А. Кузьміна,
Н.Ю. Корнілова, М.В. Жулікова*

Харківський національний медичний університет

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ
ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ**

Проведено дослідження 90 жінок з гістологічно підтвердженим діагнозом гіперплазії ендометрія у віці від 42 до 48 років, які були розділені на дві клінічні групи: 1-шу склали 53 пацієнтки із залозистою гіперплазією ендометрія; 2-гу – 37 жінок з аденоматозною гіперплазією ендометрія. Контрольну групу склали 20 здорових жінок, у яких вивчено реакцію статевих стероїдних гормонів і гонадотропінів на прийом інгібітора ароматази летрозолу. З'ясовано, що пероральний прийом летрозолу викликає закономірне зниження естрадіолу й адекватне підвищення гонадотропінів у крові. При перевищенні коефіцієнта ароматазної активності більш ніж 10 необхідно рекомендувати поглиблене дослідження ендометрія. Метод клініко-лабораторної оцінки ароматазної активності у жінок з гіперплазією ендометрія може бути впроваджений як маркер для визначення ступеня вираженості патологічного процесу і вибору оптимальної й обгрунтованої лікувальної тактики.

Ключові слова: *гіперплазія ендометрія, гормони крові, ароматазна активність, летрозол.*

Порушення гормонального та імунного гомеостазу є одними з найважливіших патогенетичних ланок розвитку і прогресування гіперплазії ендометрія. Провідна роль у розвитку гіперплазії ендометрія належить підвищеній естрогенній стимуляції у сполученні з недостатністю прогестеронового впливу. Підвищена концентрація естрогену через рецептори в ендометрії дає проліферативний ефект і обумовлює розвиток гіперплазії ендометрія. Цей механізм відіграє визначальну роль в патогенезі естрогензалежних захворювань [1]. Щомісяця в організмі жінки відбуваються зміни ендометрія, пов'язані з фазами менструального циклу, які змінюють його структуру в залежності від гормонального фону. Мабуть, з цим пов'язане різноманіття патофізіологічних механізмів, що лежать в основі формування гіперплазії ендометрія [2]. Відповідно до класифікації ВООЗ, в залежності від ступеня структурної зміни слизової оболонки тіла матки виділяють про-

сту і складну гіперплазії з урахуванням наявності або відсутності клітинної атипії. Проста типова гіперплазія характеризується підвищенням кількості стромальних і залозистих елементів, які недостатньо впливають на структурну перебудову ендометрія [3]. При залозистій і залозисто-кістозній гіперплазії ендометрія ступінь вираженості гіперпластичних процесів і активної проліферації залоз і строми ендометрія супроводжуються формуванням кіст. Проста атипова гіперплазія ендометрія супроводжується атипією клітин залоз, однак при цьому їх структури не змінюються [4]. Складна гіперплазія ендометрія без атипії характеризується зміною розташування залоз, їх розмірів і форми, знижується вираженість стромального компонента, що часто спостерігається при різко вираженій аденоматозній гіперплазії, для якої також характерні відсутність клітинної атипії при структурній зміні тканини. Складна гіперплазія ендометрія з атипією характеризується

© І.Ю. Кузьміна, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова, О.А. Кузьміна та ін., 2016

ся проліферацією залозистого компонента з явищами атипії, але ще без інвазії базальної мембрани залозистих структур [5].

Патологічні процеси клітинної проліферації при гіперплазії ендометрія розвиваються у зв'язку з активізацією трьох сигнальних каскадів: стероїдних гормонів, епідермальних чинників зростання цитокінів [6]. Складність діагностики гіперплазії ендометрія призводить до невиправданого призначення деяких гормональних препаратів, ендокірургічних втручань у вигляді резекції і абляції ендометрія, лікувально-діагностичного вискоблювання порожнини матки і навіть до гістеректомії [7].

Удосконалення методів діагностики, профілактики та прогнозування гіперплазії ендометрія дозволить запобігти рецидивів даної патології та сприятиме збереженню здоров'я жінок.

Ароматаза – унікальний ферментний комплекс, який відповідає за синтез естрогенів в організмі. На сьогодні визначена домінуюча роль ароматази в конверсії андрогенів у естрогени [8]. Перспективним напрямом в клінічній медицині є визначення активності ароматази, крім ендометрія, в інших тканинах і органах, що беруть участь в периферичній продукції естрогенів, таких як жирова тканина, фібробласти шкіри, в печінці, стромі та паренхімі молочних залоз, плаценті, м'язовій і кістковій тканині та ін.

За даними деяких авторів, реакція ароматизації є одним із істотних механізмів підтримки естроген-андрогенового балансу у відповідних органах і може впливати на формування як естрогендефіцитних станів при ановуляції, так і локального надлишку естрогенів у відповідних органах-мішенях [8]. Інформація про активність гіперпластичних процесів у ендометрії може бути вкрай важливою при використанні інгібіторів ароматази для різних форм даної патології. Клініко-лабораторна діагностика на сьогодні не має в своєму арсеналі доступних методів визначення активності ендометрія при гіперпластичних процесах.

Мета даного дослідження – вивчити реакцію статевих стероїдних гормонів і гонадотропінів на прийом інгібітора ароматази летрозолу для розробки методу визначення активності ендометрія при різних формах гіперплазії ендометрія.

Матеріал і методи. Обстежено 90 жінок з гістологічно підтвердженим діагнозом гі-

перплазія ендометрія у віці від 42 до 48 років, які були розподілені на дві клінічні групи. Першу групу склали 53 пацієнтки з залозистою гіперплазією ендометрія; 2-гу – 37 жінок з аденоматозною гіперплазією ендометрія. Контрольну групу склали 20 здорових жінок.

Жінкам 1-ї та 2-ї груп зробили фракційне діагностичне вискоблювання слизової з наступним морфологічним дослідженням отриманого матеріалу. Для гістологічної діагностики використали критерії, рекомендовані ВООЗ, та класифікації передракових змін ендометрія за Б.І. Железновим (нерізка і виражена форма гіперплазії ендометрія) [9].

Всім пацієнткам провели комплексне обстеження, яке включало клінічні й параклінічні методи дослідження (згідно з Наказом МОЗ України від 13.04.06 р. № 224 «Про доповнення до Наказу МОЗ України від 29.12.03 № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» та Наказом МОЗ України від 31.12.04 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). Вивчали соматичний і гінекологічний анамнез, перенесені оперативні втручання та їх наслідки. Звертали увагу на стан менструальної та дитородної функції, наявність тазового болю, характер і обсяг перенесених оперативних втручань тощо. У обстежених пацієнток спостерігався високий індекс абортів (3–4 аборти на одні пологи), а кількість вагітностей, що закінчилися пологамі, істотно не відрізнялося від кількості таких у контрольній групі. Внутрішньоматкову контрацепцію використовували 13,4 % жінок, оральні контрацептиви – 22,5 % пацієнток.

Для визначення товщини ендометрія здійснювали ультрасонографію за допомогою апарату Aloka 88B-1700 (Японія) з функцією кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії. Гістологічне дослідження ендометрія виконували за стандартною методикою серійних зрізів.

Для з'ясування ступеня активності гіперплазії ендометрія визначали ароматазну активність імуноферментним методом в сироватці крові. Для лабораторної оцінки ароматазної активності ендометрія жінкам призначали 10 мг інгібітора ароматази (летрозолу). В сироватці крові визначали рівень естрогену (E1), естрадіолу (E2), вільного тестостерону (TC), андростендіону (АСД), фолікулості-

мулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), дегідроепіандростендіон-сульфату (ДЕА-сульфату), антимюллерова гормону (АМГ).

ФСГ, ЛГ та ДЕА-сульфат визначали за допомогою тест-систем Алкор-біо (Росія); естрадіол, андростендіон, вільний тестостерон, естрон-тест-системи – за допомогою DRG diagnostics (Німеччина); АМГ – тест-системи Beckman Coulter (США). Пробу з летрозолом проводили на 2-й день менструального циклу. Зміст гонадотропінів і статевих стероїдних гормонів у сироватці крові визначали до прийому летрозолу і через 48 годин після прийому препарату.

Результати проби з летрозолом оцінювали по зміні рівня естрогенів, андрогенів та гонадотропінів у крові після перорального прийому летрозолу. Активність ароматази визначали за зниженням рівня естрадіолу в сироватці крові на фоні прийому летрозолу ($\Delta E2$), а активність ароматази в ендометрії розраховували як відношення реакції естрадіолу на летрозол до рівня антимюллерова гормону в сироватці крові: $E2 / АМГ$. Метод визначення ароматазної активності обумовлений аналітичними характеристиками тест-систем для імуноферментного аналізу, що передбачає визначення $E2$ і АМГ в сироватці крові [10]. Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Оцінка вмісту статевих стероїдних гормонів і гонадотропінів протягом фізіологічного менструального циклу показала, що у жінок з гіперплазією ендометрія, які не приймали летрозол, не виявлено достовірних відмінностей

між вмістом в сироватці крові естрадіолу і гонадотропінів на 2-й день менструального циклу (таблиця). Вміст естрадіолу і гонадотропінів у сироватці крові здорових жінок на початку менструального циклу змінюється незначно, що має істотне значення для інтерпретації результатів проби з летрозолом. У здорових жінок відзначалася виражена реакція на прийом летрозолу шляхом зниження естерону з ($289,7 \pm 7,7$) до ($247,8 \pm 5,9$) пмоль/л і естрадіолу з ($123,9 \pm 2,4$) до ($82,1 \pm 1,5$) пмоль/л, $p < 0,01$. У хворих на залозисту і аденоматозну гіперплазію ендометрія до прийому летрозолу відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня естерону в крові у порівнянні зі здоровими жінками (таблиця). У хворих 1-ї і 2-ї груп після прийому летрозолу вміст естерону в крові статистично достовірно не різнився. Однак вміст естрадіолу був достовірно підвищений при залозистій і аденоматозній гіперплазії ендометрія як до, так і після прийому летрозолу.

Достовірної різниці в таких показниках гормонів, як вільний тестостерон, андростендіон, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, ДЕА-сульфат між жінками з гіперплазією ендометрія і контрольною групою не було. Рівень антимюллерова гормону у хворих із залозистою й аденоматозною гіперплазією ендометрія був достовірно нижчим ($p < 0,001$), ніж у здорових жінок, причому визначалася відсутність будь-якої реакції на прийом летрозолу.

Для визначення ароматазної активності існує коефіцієнт $\Delta E2 / АМГ$ [9], де $\Delta E2$ – зниження рівня естрадіолу в крові через 48 годин

Реакція статевих гормонів у жінок з гіперплазією ендометрія та у здорових жінок до і через 48 год після прийому летрозолу

Гормони	1-ша група (ЗГЕ), n=53		2-га група (АГЕ), n=37		Контроль (здорові), n=20	
	до прийому	після прийому	до прийому	після прийому	до прийому	після прийому
E1, пмоль/л	375,4±11,6***	263,3±10,1	354,3±8,1***	252,5±6,4	289,7±7,7	247,8±5,9
E2, пмоль/л	152,8±4,9**	124,2±5,2*	196,6±2,6**	128,7±1,3*	123,9±2,4	92,1±1,5
ТС, пмоль/л	3,1±0,3	2,9±0,5	3,9±0,2	3,6±0,1	6,8±0,3	5,9±1,1
АСД, нмоль/л	5,5±0,4	6,2±0,6	6,5±0,2	5,9±0,3	6,9±0,4	6,4±0,2
ФСГ, МЕ/л	4,9±0,4	3,8±0,3	7,6±0,3	6,3±0,9	5,9±0,2	5,5±0,5
ЛГ, МЕ/л	3,4±0,1	2,9±0,6	5,2±1,2	4,6±0,7	3,3±0,4	3,1±0,2
ДЕА-сульфат, мкмоль/л	4,9±0,6	4,6±0,4	6,1±0,7	7,2±0,4	6,6±0,2	6,1±0,4
АМГ, нг/мл	1,7±0,1***	1,6±0,3***	1,5±0,2***	1,4±0,1***	3,8±0,4	3,3±0,4
E2/АМГ	89,9±4,9	77,6±5,3	75,6±2,7	91,9±1,3	32,6±2,6	24,9±1,7
$\Delta E2/АМГ$		17,9±2,5*		48,5±5,8**		9,6±2,3

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; достовірність відмінностей з контрольною групою.

після прийому летрозолу, АМГ – рівень АМГ в крові.

У здорових жінок $\Delta E2$ дорівнював (123,9 – 92,1) 31,8, а коефіцієнт $\Delta E2 / \text{АМГ}$ складав у середньому $9,6 \pm 2,3$. При залозистій гіперплазії ендометрія цей коефіцієнт був достовірно вище і склав $17,9 \pm 2,5$ ($p < 0,05$), а при аденоматозній гіперплазії ендометрія був значно підвищений ($p < 0,01$) у порівнянні з групою контролю і складав $48,5 \pm 5,8$. Отримані коефіцієнти корелювали зі ступенем вираженості товщини ендометрія за даними ультразвукографії. Гіперестронемія у жінок з гіперплазією ендометрія до прийому летрозолу, ймовірно, обумовлена підвищеною конwersією андростендіону в естрон: коефіцієнт $E1 / \text{АСД}$ при залозистій гіперплазії ендометрія становить $68,2 \pm 7,7$ летрозолу, а при АГЕ – $54,5 \pm 5,2$ і істотно перевищує цей показник у здорових жінок ($41,9 \pm 4,3$).

Базальна гіперестронемія у хворих на гіперплазію ендометрія може призводити до недостатності функції яєчників із-за передчасного піку гонадотропінів [7]. Звертає увагу те, що вміст АМГ в крові хворих на залозисту і аденоматозну гіперплазію ендометрія як до $[(1,7 \pm 0,1)$ та $(1,5 \pm 0,2)$ нг/мл відповідно], так і після $[(1,6 \pm 0,3)$ та $(1,4 \pm 0,1)$ нг/мл відповідно] прийому летрозолу був значно нижче цього показника у здорових жінок $[(3,8 \pm 0,1)$ та $(3,3 \pm 0,4)$ нг/мл], причому є зворотна залежність між зниженням рівня АМГ і товщиною ендометрія.

Пероральний прийом інгібітора ароматази летрозолу викликає закономірне зниження естрадіолу і адекватне підвищення гонадотропінів у крові, що за вираженістю реакції спостерігалось однаково як у здорових жінок,

так і у жінок, хворих на гіперплазію ендометрія. Зниження концентрації естрадіолу у відповідь на летрозол впливає на оваріальну ароматазну активність, що пов'язане з розвитком гіперплазії ендометрія і знаходиться в прямій залежності від товщини ендометрія і його структури.

Ароматазна активність при гіперпластичних процесах в ендометрії достовірно перевищує коефіцієнт $\Delta E2 / \text{АМГ}$ у здорових жінок, причому при АГЕ він у 4 рази перевищує цей показник порівняно з контролем.

На підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що визначення ароматазної активності при гіперплазії ендометрія можна використовувати як маркер ступеня вираженості патологічного процесу. При перевищенні коефіцієнта ароматазної активності більш 10 з метою прогнозування можливої онкопатології необхідно рекомендувати жінці більш поглиблене дослідження ендометрія (проведення облації ендометрія або фракційного діагностичного вискоблювання матки) з наступним гістологічним дослідженням і визначенням рівня проліферативної активності.

Висновки

Метод клініко-лабораторної оцінки ароматазної активності у жінок з гіперплазією ендометрія може бути впроваджений як маркер для визначення ступеня вираженості патологічного процесу і вибору оптимальної та патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики. Використання даного методу в клінічній практиці сприятиме прогнозуванню течії гіперпластичних процесів і диференційованому підходу при виборі методу лікування хворих з патологією ендометрія.

Список літератури

1. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / А.Х. Биштави, О.А. Горных, В.Н. Гулиева, Н.Г. Чиковани // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С. 108–112.
2. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В. П. Козаченко. – М., 2015. – 452 с.
3. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification / M.E. Sherman, M. Ronnett, O. Ioffe, D.A. Richesson // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008. – Vol. 27 (3). – P. 318–325.
4. Zaino R.J. Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? / R.J. Zaino // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2014. – Vol. 19. – P. 314–321.
5. Задонская Ю.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Н. Задонская. – М., 2009. – 20 с.
6. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment / L.C. Horn, U. Schnurrbusch, K. Bilek, B. Hentschel // J. Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 348–353.

7. Панова Е.А. Дифференцированный выбор лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Панова. – М., 2012. – 19 с.

8. Тимофеева Е.М. Методика определения овариальной ароматазной активности у женщин репродуктивного возраста / Е.М. Тимофеева, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 2, № 46. – С. 58–62.

9. Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия / Б.И. Железнов // Акушерство и гинекология. – 1978. – № 1. – С. 10–17.

10. Способ оценки овариальной ароматазной активности / В.В. Потин, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская и др. // Патент на изобретение № 2013147216 от 05. 12. 2014.

И.Ю. Кузьмина, Н.А. Сафаргаллина-Корнилова, О.А. Кузьмина, Н.Ю. Корнилова, М.В. Жуликова
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Обследовано 90 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом гиперплазии эндометрия в возрасте от 42 до 48 лет, которые были разделены на две клинические группы: 1-я – 53 пациентки с железистой гиперплазией эндометрия; 2-я – 37 женщин с аденоматозной гиперплазией эндометрия. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Изучена реакция половых стероидных гормонов и гонадотропинов на прием ингибитора ароматазы летрозол. Показано, что пероральный прием летрозол вызывает закономерное снижение эстрадиола и адекватное повышение гонадотропинов в крови. При превышении коэффициента ароматазной активности более 10 необходимо рекомендовать углубленное исследование эндометрия. Сделан вывод, что метод клинико-лабораторной оценки ароматазной активности у женщин с гиперплазией эндометрия может быть внедрен как маркер для определения степени выраженности патологического процесса и выбора оптимальной и патогенетически обоснованной лечебной тактики.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, гормоны крови, ароматазная активность, летрозол.

I.Yu. Kuzmina, N.A. Safargalina-Kornilova, O.A. Kuzmina, N.Yu. Kornilova, M.V. Zhulikova
CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION ACTIVITY ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

The study of 90 women with histologically diagnosed hyperplasia endometrium in age from 42 to 48 years, who were divided into two clinical groups: 1 – group 53 patients with glandular hyperplasia endometrium; 2 – 37 women with endometrial adenomatous hyperplasia. The control group consisted of 20 healthy women. Studied the reaction of sex steroid hormones and gonadotropins to receiving the aromatase inhibitor letrozole found that oral administration of the aromatase inhibitor letrozole causes a natural decline in estradiol and adequate increase of gonadotropin in the blood. In excess aromatase activity ratio greater than 10, you should recommend more in-depth study of the endometrium. The method of clinical and laboratory evaluation of aromatase activity in women with hyperplasia endometrium can be implemented as a marker for determining the severity of the pathological process.

Key words: hyperplasia of endometrium, blood hormones, aromatase activity, letrozole.

Поступила 17.11.16