

РОЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЕНДОМЕТРІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

ВСТУП

Гіперплазія ендометрія (ГПЕ) посідає значне місце в структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку (10–18%) і є однією з причин госпіталізації до гінекологічного стаціонару [3, 4, 5]. У 50% випадків гіперпластичні процеси ендометрія стають причиною раку ендометрія [6, 9, 11]. При цьому слід відзначити, що в останні роки частота аденокарциноми ендометрія має тенденцію до істотного зростання в більшості країн світу і, згідно з довгостроковим прогнозом, не буде зменшуватись найближчим часом [1, 10]. Висока частота рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія, можливість їх малігнізації вимагають подальшого вдосконалення та пошуку нових підходів до діагностики та лікування даної патології [6, 7].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками в спеціалізованій літературі ведеться широка дискусія між клініцистами, патоморфологами та патофізіологами з приводу патогенезу ГПЕ, через що ця проблема набуває додаткового наукового інтересу. Їй присвячена велика кількість наукових праць, водночас питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування поки що залишаються остаточно не вирішеними та дискусійними [2, 5, 7].

Аналіз результатів лікування хворих із гіперпластичними процесами ендометрія з позиції доказової медицини демонструє необхідність нового патогенетично обґрунтованого підходу до лікування даної патології. Тому нами запропоновано метод інтегральної оцінки стану ендометрія, який включає ряд імуногістохімічних критеріїв, що дозволяють оцінити чутливість ендометрія до гормональних препаратів (рецепторний фенотип ендометрія), стан про- та антиапоптичних механізмів підтримання рівноваги між процесами проліферації та апоптозу, ступінь активації дифузної ендокринної системи – APUD-системи (концентрація апудоцитів або ж ентерохромафінних клітин (ЕС-клітин) в ендометрії).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих із простою гіперплазією ендометрія (ПГПЕ) шляхом розробки та вті-

лення лікувального алгоритму з урахуванням особливостей імуногістохімічного профілю ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 203 жінки з патологією ендометрія, які лікувалися в Центрі загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини клінічної лікарні «Феофанія», міському пологовому будинку № 3 м. Києва. Вік жінок, що увійшли до групи спостереження, коливався від 24 до 54 років, із них 118 знаходилися в репродуктивному віці, 85 – у пременопаузальному.

Всім хворим проводилося загальноклінічне обстеження згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги». В групах дослідження діагностичний пошук проводився з використанням УЗД із подальшим виконанням гістерорезектоскопії або окремого вишкрібання слизової матки та цервікального каналу.

Отриманий матеріал був підданий гістологічному дослідженню, в залежності від результатів якого обиралася відповідна лікувальна тактика стосовно пацієнток. Матеріалом для проведення морфологічного дослідження були вишкріби, резектати ендометрія і слизової цервікального каналу, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Визначення рівня експресії протеїну Vcl-2 та ЕС-клітин проводили за рекомендованими виробником протоколами (Thermo Scientific). Для візуалізації результатів імуногістохімічної реакції використовували універсальний пероксидазний набір UltraVision LP Detection System: HRP Polymer (RTU). Фонове фарбування тканини забезпечували гематоксином. Для імуногістохімічної реакції використовували кролячі моноклональні антитіла. Як «демаскуючий» прийом використовували нагрівання скелець на паровій бані.

Апудоцити (ЕС-клітини) підраховували в 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 280 (середнє число). Стан естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів визначали на парафінових зрізах за загальноприйнятою ме-



В.О. БЕНЮК

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ORCID: 0000-0002-6003-9922

В.М. ГОНЧАРЕНКО

к. мед. н., доцент, керівник Центру жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

ORCID: 0000-0002-8317-3737

О.В. КАЛЕНЬСКА

к. мед. н., керівник патолого-анатомічного відділення клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

О.П. МЕЛЬНИЧУК

лікар акушер-гінеколог, медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ

Т.В. КОВАЛЮК

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Контакти:

Бенюк Василь Олександрович
Київський міський пологовий будинок №3, кафедра акушерства та гінекології №3 НМУ ім. О.О. Богомольця
03148, Київ, В.Кучера, 7
Тел.: +38 (044) 405 60 33
e-mail: benyuk@i.ua

тодікою. Для оцінки результатів реакцій використовували бальну шкалу, розроблену виробником (HISTOScore). Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Ст'юдента.

У відповідності до мети дослідження розроблявся індивідуалізований лікувальний алгоритм для хворих із ПГПЕ, які з урахуванням стану рецепторних систем гіперплазованого ендометрія були поділені на підгрупи А та Б (табл. 1). Обстеження груп А1 (61 хвора репродуктивного віку) та А2 (46 хворих пременопаузального віку) проводили згідно з відповідним протоколом МОЗ України та доповнювали патогістологічним дослідженням із визначенням імуногістохімічного профілю ендометрія, що давало можливість розробити принципи індивідуалізованої терапії.

Хворим із ГПЕ підгруп Б1 (57 жінок репродуктивного віку) та Б2 (39 пацієнток пременопаузального віку) обстеження і лікування так само проводили згідно з відповідним протоколом МОЗ, але без урахування імуногістохімічного профілю ендометрія.

Одним із важливих критеріїв стану ендометрія вважали особливості рецепторного фенотипу. У зв'язку з тим, що рівень гормонів не завжди визначає ступінь проліферації, значна роль у патогенезі ГПЕ відводиться стану рецепторів до стероїдних гормонів, що і обумовлює чутливість клітин ендометрія.

Основним критерієм чутливості ендометрія до терапії прогестинами є наявність достатньої концентрації рецепторів до прогестерону та збереження співвідношення з рецепторами до естрогенів – фізіологічне співвідношення ER/PR дорівнює 1.

Вивчення стану процесів апоптозу в ендометрії проводили на основі дослідження експресії інгібітора апоптозу Bcl-2. За відсутності патологічного процесу впродовж фази проліферації менструального циклу (МЦ) в ендометрії спостерігається висока концентрація протеїну Bcl-2, але в пізню фазу секреції визначається різке зниження рівня даного протеїну, що обумовлює запрограмовану загибель клітин ендометрія шляхом апоптозу. Тому дослідження даного проапоптичного протеїну характеризує фізіологічну циклічність активації та гальмування процесів апоптозу в ендометрії впродовж МЦ.

Провідну роль у розвитку ГПЕ відіграє гормональна концепція захворювання, згідно з якою має місце підвищення рівня естрогенів. Але існує точка зору, у відповідності до якої вважається, що ендокринний чинник складає лише частину загальної картини. За даними низки авторів, у регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії беруть участь не лише естрогени, але й біогенні аміни та пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи – APUD-системи. В ендометрії ЕС-клітини розміщуються в залозистому епітелії і продукують біологічно

активні речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації, а отже, доцільно провести дослідження стану APUD-системи в ендометрії в нормі та при патології. Тому інтегральна оцінка стану ендометрія за допомогою вищезазначених імуногістохімічних критеріїв дозволила запропонувати нову модель лікування жінок із гіперпластичними процесами ендометрія.

Так, на основі визначення рецепторного фенотипу ендометрія хворим підгруп А1 і А2 призначалася гормональна диференційована терапія, яка включала гестагени та агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) в залежності від рецепторного фенотипу. При цьому хворі репродуктивного віку приймали дідрогестерон від 5 до 25 дня МЦ у дозі 20 мг на добу, хворим пременопаузального віку призначався медроксипрогестерону ацетат (препарат депо-провера) 300 мг щотижнево. Критерій вибору гормональної терапії даними препаратами – наявність експресії рецепторів до прогестерону не нижче за 100 балів шкали HISTOScore. При виявленні експресії рецепторів до прогестерону нижче за 100 балів (низька чутливість) призначався трипторелін упродовж 3 місяців.

Для визначення ефективності індивідуалізованого лікування були сформовані 2 групи порівняння – Б1 і Б2, до яких застосовувалося традиційне лікування: гестагени (дідрогестерон – 10 мг 2 рази на день, депо-провера 300 мг на тиждень) та аГнРГ (трипторелін 11,25 мг 1 раз на три місяці), без урахування стану рецепторів до прогестерону та естрогенів.

Контроль ефективності гормонального лікування проводили шляхом УЗД органів малого тазу через 3 та 6 місяців терапії та за результатами окремого вишкрібання слизової матки і цервікального каналу під контролем гістероскопа.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ефективності індивідуалізованого лікування хворих репродуктивного віку з ПГПЕ, котрі отримували як гормональне лікування прогестини впродовж 6 місяців, показав, що в групі з персоналізованим лікуванням ефективність була на 24% вище, ніж в групі Б1, де лікування проводилося без визначення стану рецепторів в ендометрії (табл. 2).

Так, повного морфологічного ефекту в групі А1 було досягнуто в 33 (86,6%) хворих, у 5 (13,1%) жінок діагностовано рецидив ГПЕ. В групі Б1, де лікування проводилося без визначення рецепторного фенотипу, лікування було успішним у 22 (62,8%), що статистично менше, ніж у групі з персоналізованим лікуванням ($\Delta 1 - \Delta 2 = 24,0\%$), а рецидив захворювання спостерігався в 13 (37,4%) хворих.

Подібна тенденція спостерігалася і в жінок пременопаузального віку (табл. 3). Так, у групі А2, де лікування проводилося з визначенням імуногістохімічного профілю ендометрія, повного морфологічного ефекту було досягнуто в

Таблиця 1. Розподіл хворих із неатиповими формами ГПЕ за лікувальною програмою, абс. ч.

	Персоналізоване лікування (А)	Стандартне лікування (Б)
Група 1 ПГПЕ, репродуктивний вік, n = 118	61	57
Група 2 ПГПЕ, пременопаузальний вік, n = 85	46	39

22 (81,5%) хворих, що на 20,6% перевищує ефективність лікування стосовно групи Б2, де даний показник склав 60,9%. Таким чином, урахування імуногістохімічного профілю ендометрія дозволило підвищити ефективність гормонального лікування ПГПЕ в репродуктивному віці на 24,0%, в пременопаузальному – на 20,6%.

При застосуванні аГнРГ для лікування хворих репродуктивного віку з ПГПЕ впродовж 3 та 6 місяців спостерігали наступні закономірності: призначення трипториліну жінкам репродуктивного віку протягом 3 місяців було ефективним у 91,9% хворих групи А1, у 90% – групи Б1; подібна тенденція спостерігалася в групах пременопаузального віку у 80% жінок групи А2 та у 71,4% пацієнток групи Б2.

Таким чином встановлено, що при проведенні терапії ПГПЕ трипториліном існує певна частка хворих (6 випадків, з них 2 – у репродуктивному віці, 4 – в пременопаузальному), в яких за даної тривалості лікування аГнРГ спостерігається рецидив. У випадку призначення трипториліну впродовж 6 місяців рецидивів в жодній групі не було.

Проведені повторні імуногістологічні дослідження ендометрія жінок, в яких лікування трипториліном було успішним, показали, що використання аГнРГ обумовило нормалізацію рецепторного стану ендометрія та відновило рецепторний фенотип (табл. 4, 5).

Інша картина впливу проведеного лікування на стан рецепторного фенотипу була виявлена в жінок, які отримували прогестини (табл. 6). Призначення прогестинів на тривалий час (6 місяців) вело до зменшення рівня PR в епітелії залоз: у репродуктивному віці – в 1,4 рази, в пременопаузальному віці – в 1,3 рази, що, на нашу думку, мало компенсаторний характер. Рівень експресії ER на фоні лікування прогестинами знижувався в 1,2 рази в обох групах, зворотна тенденція спостерігалася з рівнями експресії протеїну Vcl-2 та EC-клітин внутрішньотканинної APUD-системи. Встановлено чітке зниження рівня Vcl-2 у репродуктивному віці в 1,4 рази, в пременопаузальному – в 1,7 разів. Рівень експресії антиапоптичного протеїну Vcl-2 на фоні терапії прогестинами був знижений в 1,6 разів в групі репродуктивного віку та в 1,5 рази в групі пременопаузального віку.

Таблиця 2. Результати лікування хворих репродуктивного віку з ПГПЕ, абс. ч.

	Підгрупа А1			Підгрупа Б1			Δ1–Δ2
	n = 61	Ефективність, Δ1	Рецидив	n = 57	Ефективність, Δ2	Рецидив	
Прогестини, 6 міс.	38	33 (86,8%)	5 (13,1%)	35	22 (62,8%)	13 (37,4%)	24,0%
аГнРГ, 3 міс.	12	11 (91,9%)	1 (8,1%)	10	9 (90%)	1 (10%)	–
аГнРГ, 6 міс.	11	11 (100%)	–	12	12 (100%)	–	–

Таблиця 3. Результати лікування хворих пременопаузального віку з ПГПЕ, абс. ч.

	Підгрупа А2			Підгрупа Б2			Δ1–Δ2
	n = 46	Ефективність, Δ1	Рецидив	n = 39	Ефективність, Δ2	Рецидив	
Прогестини, 6 міс.	27	22 (81,5%)	5 (18,5%)	23	14 (60,9%)	9 (39,1%)	20,6%
аГнРГ, 3 міс.	10	8 (80%)	2 (20%)	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)	8,6%
аГнРГ, 6 міс.	9	9 (100%)	–	9	9 (100%)	–	–

Таблиця 4. Імуногістохімічний профіль ендометрія в жінок із ПГПЕ до та після 3-місячного лікування аГнРГ, M ± m

Показник	ПГПЕ, репродуктивний вік		ПГПЕ, пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелію (бали HISTOScore)	98,4 ± 4,3	131,6 ± 8,4	94,1 ± 4,5	128,4 ± 5,3
ER епітелію (бали HISTOScore)	127,5 ± 6,4	149,4 ± 9,4	123,2 ± 8,6	152,8 ± 11,3
EC-клітини в полі зору, n	6,6 ± 0,05	2,8 ± 0,7	6,5 ± 0,1	3,9 ± 0,3
Vcl-2 (бали)	1,8 ± 0,06	1,4 ± 0,04	1,7 ± 0,03	1,5 ± 0,06

Таблиця 5. Імуногістохімічний профіль ендометрія в жінок із ПГПЕ до та після 6-місячного лікування аГнРГ, M ± m

Показник	ПГПЕ, репродуктивний вік		ПГПЕ, пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелію (бали HISTOScore)	95,1 ± 8,7	157,1 ± 9,6	92,5 ± 6,5	142,6 ± 8,6
ER епітелію (бали HISTOScore)	147,3 ± 9,5	151,8 ± 10,7	136,1 ± 12,4	156,8 ± 10,7
EC-клітини в полі зору, n	7,9 ± 0,08	2,0 ± 0,09	6,1 ± 0,1	2,2 ± 0,05
Vcl-2 (бали)	1,8 ± 0,06	1,2 ± 0,04	1,7 ± 0,07	1,4 ± 0,06

Таблиця 6. Імуногістохімічний профіль ендометрія в жінок із ПГПЕ до та після лікування прогестинами, M ± m

Показник	ПГПЕ, репродуктивний вік		ПГПЕ, пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелію (бали HISTOScore)	178,3 ± 11,7	127,1 ± 9,6	172,5 ± 11,5	139,6 ± 8,6
ER епітелію (бали HISTOScore)	147,3 ± 9,5	124,9 ± 10,7	156,1 ± 12,4	119,8 ± 10,7
EC-клітини в полі зору, n	5,9 ± 0,08	2,1 ± 0,05	5,8 ± 0,09	1,8 ± 0,05
Vcl-2 (бали)	1,5 ± 0,06	1,3 ± 0,04	1,6 ± 0,07	1,4 ± 0,06

Характер зміни показників імуногістохімічного профілю ендометрія показує нормалізацію балансу між процесами проліферації та апоптозу.

Аналіз ефективності лікування жінок із ГПЕ з урахуванням рецепторного фенотипу ендометрія показав, що існує певна категорія спостережень, для яких рецепція до прогестерону не має патогенетичного значення, оскільки в 5 (13,1%) випадках у репродуктивному віці та в 5 (18,5%) в пременопаузальному таргетна терапія прогестинами при доведеній високій чутливості ендометрія до них була неефективною. Тому ми провели аналіз даних імуногістохімічного профілю ендометрія даної категорії хворих і виявили, що навіть за достатньої рецептивності до прогестерону (рівень PR вище за 100 балів шкали HISTOScore) спостерігається рецидив проліферативного процесу. Для даної категорії хворих характерна наявність високих значень Vcl-2 – $2,6 \pm 0,06$ балів у репродуктивному віці та $2,4 \pm 0,06$ в пременопаузальному, що значно більше, ніж у групі хворих із успішним лікуванням прогестинами. Також встановлено, що рівень експресії ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія у даної категорії хворих на початок лікування у 2,2 рази перевищував значення спостережень із успішним лікуванням. Даний факт дає підґрунтя стверджувати, що існують позарецепторні шляхи активації проліферативного процесу ендометрія, які обумовлюють недостатність процесів апоптозу та надлишкову активацію проліферації ендометрія.

Дослідження початкового імуногістохімічного профілю ендометрія жінок із рецидивом ГПЕ після лікування трипториліном упродовж 3 місяців показало подібну тенденцію – високі значення рівня експресії ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія з перевищенням їх рівня в 2,4 рази. Встановлений факт дає змогу виділити категорію жінок із ПГПЕ та низькою експресією PR, в яких лікування трипториліном повинно тривати не менше за 6 місяців. Даний підхід обумовлює необхідність визначення не лише стану рецепторного фенотипу ендометрія, а й доцільність дослідження повної панелі імуногістохімічного профілю ендометрія для призначення персоналізованої тактики лікування.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беньюк, В. А., Гончаренко, В. Н., Кувита, Ю. В. и др. Внутриматочная патология: справочник врача «Гинеколог»: руководство. – Киев: Библиотека «Здоровье Украины». – 2013. – 203 с.
Beniuk, V.A., Goncharenko, V.N., Kuvita, Y.V., et al. Intrauterine pathology: manual for doctor "Gynecologist". Guideline. Kyiv. Library "Health of Ukraine" (2013): 203 p.
2. Дубинина, В.Г. Спонтанная хромосомная нестабильность лимфоцитов периферической крови у больных раком эндометрия / В.Г. Дубинина, В.В. Бубнов, В.Н. Боброва, М.Г. Ануфриев // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3. – С. 187–190.
Dubinina, V.G., Bubnov, V.V., Bobrova, V.N., Anufriev, M.G. "Spontaneous chromosomal lymphocytes instability in peripheral blood in patients with endometrial cancer." Women's Reproductive Health 3 (2005): 187–90.
3. Дубинина, В.Г. Иммуно-эндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия / В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин // Буковина. мед. вісн. – 2002. – Т. 6. – С. 214–219.
Dubinina, V.G., Rybin, A.I. "Immuno-endocrine relations in reproductive aged women with different kinds of endometrium transformation." Bucovina Medical Messenger 6 (2002): 214–19.

ВИСНОВКИ

Визначаючи тактику диференційованого лікування гіперпластичних процесів ендометрія, необхідно враховувати вік жінки, наявність поєднаної генітальної і супутньої соматичної патології, репродуктивні плани пацієнтки, а також дані імуногістохімічного профілю гіперпластичного ендометрія.

Виявлення в імуногістохімічному профілі ендометрія зниження рівня експресії PR нижче за 100 балів шкали HISTOScore, підвищення антиапоптичного протеїну Vcl-2 вище за 2,4 бали та збільшення кількості ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія більше за 4,8 в полі зору свідчить про прогестин-нечутливу форму гіперпластичного процесу і необхідність індивідуалізованої лікувальної тактики із застосуванням аГНРГ.

У групі жінок із ПГПЕ без атипії у 13,1% осіб репродуктивного віку та у 18,5% пацієнток пременопаузального віку спостерігалася прогестин-нечутлива форма патологічного процесу, що визначає необхідність індивідуалізованої тактики лікування.

Призначення аГНРГ упродовж 6 місяців з метою менопаузи (призупинення менструацій) веде до відновлення чутливості ендометрія до прогестинів, встановлення фізіологічних співвідношень рецепторних систем та балансу між процесами апоптозу і проліферації, що дозволяє проводити патогенетично спрямовану поетапну раціональну терапію гіперпластичних процесів ендометрія в жінок репродуктивного та пременопаузального віку.

Індивідуалізація лікування хворих із гіперпластичними процесами ендометрія з урахуванням показників його імуногістохімічного профілю дозволяє визначити раціональну лікувальну програму, встановити категорію хворих із наявністю протипоказань до гормональної терапії та обґрунтувати доцільність проведення оперативного лікування.

Застосування диференційованого підходу дозволяє оптимізувати лікування, запобігти рецидиву, поліпшити результати терапії ПГПЕ без атипії в репродуктивному віці на 24,0%, в пременопаузальному – на 20,6%.

4. Дубоссарская, З.М., Дубоссарская, Ю.А., Гончаренко, В.Н. и др. Теория и практика гинекологической эндокринологии. – Днепропетровск: ЧП «Лира ЛТД». – 2005. – 412 с.
Dubossarska, Z.M., Dubossarska, Y.A., Goncharenko, V.N., et al. Theory and practice of gynecological endocrinology. Dnipropetrovsk. PE "Lira LTD" (2005): 412 p.
5. Запорожан, В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 32–38.
Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G. "Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes." Reproductive Endocrinology 1.3 (2012): 32–8.
6. Татарчук, Т.Ф., Сольский, Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки): Ч. 1. – К.: Заповіт. – 2003. – 300 с.
Tatarchuk, T.F., Solskyi, Y.P. Endocrine gynecology (clinical essays): Part 1. Kyiv. Zapovit (2003): 300 p.
7. Татарчук, Т.Ф. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Е.В. Бурлака // Здоровье женщины. – 2003. – № 4. – С. 107–113.
Tatarchuk, T.F., Burlaka, E.V. "Modern principles of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes." Women's Health 4 (2003): 107–13.
8. Beniuk, V.O., Bubnov, R.V., Melnychuk, O. "Updating personalized management algorithm of endometrial hyperplasia in pre-menopause women." EPMA Journal 7.1 (2016): A28. Available from: [http://link.springer.com/article/10.1186/s13167-016-0054-6], last accessed Aug 15, 2016.
9. Beniuk, V., Goncharenko, V., Kalenska, O., et al. "Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age." EPMA Journal 4.24 (2013). Available from: [http://www.epmajournal.com/content/4/1/24/abstract], last accessed Aug 15, 2016.
10. Goncharenko, V., Bubnov, R. "Endometrial hyperplasia in women of fertile age: personalized diagnosis and therapeutic strategy." Conference Paper: 16th World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE), Florence, Italy, March 2014. Available from: [http://gest.btccongress.it/viewAbstractPdf.php?id=2048], last accessed Aug 15, 2016.
11. Vinatier, D., Cosson, M., Dufour, P. "Is endometriosis an endometrial disease?" Eur J Obstet Gynaec & Reprod Biol 91.2 (2000): 113–25.

РОЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЕНДОМЕТРІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

В.О. Бенюк, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
В.М. Гончаренко, к. мед. н., доцент, керівник Центру жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ
О.В. Каленська, к. мед. н., керівник патолого-анатомічного відділення клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ
О.П. Мельничук, лікар акушер-гінеколог, медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ
Т.В. Ковалюк, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих із простою гіперплазією ендометрія шляхом розробки та втілення лікувального алгоритму з урахуванням особливостей імуністохімічного профілю ендометрія.

Матеріали та методи. Проведено обстеження та лікування 203 жінок репродуктивного та перменопаузального віку з простою гіперплазією ендометрія. Використовуючи імуністохімічний метод, досліджено рецепторний фенотип, стан процесів апоптозу та ступінь активації дифузної ендокринної системи – APUD-системи гіперплазованого ендометрія. За результатами дослідження розроблений та запропонований метод гормональної терапії з урахуванням стану рецепторних систем та рівня активації апоптозу, а також дифузної ендокринної системи гіперплазованого ендометрія, який був втілений при лікуванні 107 жінок із простою гіперплазією ендометрія. Група порівняння була сформована з 96 жінок із простою гіперплазією ендометрія, яким проводилася гормональна терапія без урахування стану рецепторних систем.

Результати дослідження. Аналіз отриманих даних показав, що в групі жінок із простою гіперплазією ендометрія без атипії в 13,1% пацієнок репродуктивного віку та в 18,5% хворих перменопаузального віку спостерігалася прогестин-нечутлива форма патологічного процесу. Встановлено, що проведення гормональної терапії з урахуванням рецепторного фенотипу дозволяє підвищити її ефективність в репродуктивному віці на 24,0%, в перменопаузальному – на 20,6%.

Висновки. Виявлення в імуністохімічному профілі ендометрія зниження рівня експресії прогестеронових рецепторів нижче за 100 балів шкали HISTOScore, підвищення антиапоптичного протеїну Bcl-2 вище за 2,4 бали та збільшення кількості апудоцитів внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія більше за 4,8 у полі зору свідчить про прогестин-нечутливу форму гіперпластичного процесу і необхідність застосування індивідуалізованої лікувальної тактики із використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону.

Індивідуалізація лікування хворих із гіперпластичними процесами ендометрія з урахуванням показників його імуністохімічного профілю дозволяє оптимізувати лікування, запобігти рецидиву, поліпшити результати терапії, встановити категорію хворих із наявністю протипоказань до гормональної терапії та обґрунтувати доцільність проведення оперативного лікування.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецептори до прогестерону і естрогену, імуністохімія, EC-клітини.

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО И ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

В.А. Бенюк, д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца
В.М. Гончаренко, к. м. н., доцент, руководитель Центра женского здоровья клинической больницы «Феофанія», г. Киев
А.В. Каленская, к. м. н., руководитель патолого-анатомического отделения клинической больницы «Феофанія», г. Киев
О.П. Мельничук, врач акушер-гинеколог, медицинский центр «Гармония здоровья», г. Киев
Т.В. Ковалюк, к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных с простой гиперплазией эндометрия путем разработки и внедрения лечебного алгоритма с учетом особенностей иммуногистохимического профиля эндометрия.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 203 женщин репродуктивного и перменопаузального возраста с простой гиперплазией эндометрия. С помощью иммуногистохимического метода исследован рецепторный фенотип, состояние процессов апоптоза и степень активации диффузной эндокринной системы – APUD-системы гиперплазированного эндометрия. По результатам исследования разработан и предложен метод гормональной терапии с учетом состояния рецепторных систем и уровня активации апоптоза, а также диффузной эндокринной системы гиперплазированного эндометрия, который был внедрен при лечении 107 женщин с простой гиперплазией эндометрия. Группа сравнения была сформирована из 96 женщин с простой гиперплазией эндометрия, которым проводилась гормональная терапия без учета состояния рецепторных систем.

Результаты исследования. Анализ полученных данных показал, что в группе женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипии у 13,1% пациенток репродуктивного возраста и у 18,5% больных перменопаузального возраста наблюдается прогестин-нечувствительная форма патологического процесса. Установлено, что проведение гормональной терапии с учетом рецепторного фенотипа позволяет повысить ее эффективность в репродуктивном возрасте на 24,0%, в перменопаузальном – на 20,6%.

Выводы. Выявление в иммуногистохимическом профиле эндометрия снижения уровня экспрессии прогестероновых рецепторов ниже 100 баллов шкалы HISTOScore, повышение антиапоптичного протеина Bcl-2 выше 2,4 балла и увеличение количества EC-клеток внутритканевой APUD-системы эндометрия до более 4,8 в поле зрения свидетельствует о прогестин-нечувствительной форме гиперпластического процесса и необходимости применения индивидуализированной лечебной тактики с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Индивидуализация лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия с учетом показателей его иммуногистохимического профиля позволяет оптимизировать лечение, предотвратить рецидив, улучшить результаты терапии, определить категорию больных с наличием противопоказаний к гормональной терапии и обосновать целесообразность проведения оперативного лечения.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогену, иммуногистохимия, EC-клетки.

ROLE OF THE ENDOMETRIUM IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE IN TREATMENT OF REPRODUCTIVE AND PRE-MENOPAUSAL PATIENTS WITH ENDOMETRIUM ORDINARY HYPERPLASIA

V.O. Beniuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department number 3, Bogomolets National Medical University
V.M. Goncharenko, PhD, associate professor, director of the Center for Women's Health of Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv
O.V. Kalenska, PhD, head of the Pathological-Anatomical Department of Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv
O.P. Melnychuk, obstetrician-gynecologist, Medical Center "Health Harmony", Kyiv
T.V. Kovalyuk, PhD, assistant professor of the Obstetrics and Gynecology Department number 3, Bogomolets National Medical University

Aim of the study – improvement of the treatment effectiveness of patients with the endometrium ordinary hyperplasia by development and implementation of the treatment algorithm with consideration endometrium immune histochemical profile specific features.

Methods and material. 203 women of reproductive and pre-menopause age with the endometrium ordinary hyperplasia were examined and treated. Receptor phenotype, apoptosis processes state and the levels of the diffuse endocrine system (APUD) activation in hyperplastic endometrium were investigated with immune histochemical method. On the basis of obtained results the method of hormonal therapy with consideration the state of the receptors systems and apoptosis level activation and the level of the APUD-system of hyperplastic endometrium activation's was developed and offered; it was used in the treatment of 107 women with the endometrium ordinary hyperplasia. The experimental group composed of 96 women with the endometrium ordinary hyperplasia who were treated by the hormonal therapy (receptors state was not taken into account).

Study results. Analysis of the obtained data gave the grounds to state that the progesterone resistant form of the pathological process was observed in 13.1% reproductive age women with non-atypical endometrium ordinary hyperplasia and in 18.5% pre-menopause age patients. It was stated that the hormonal therapy with taken into account the receptor phenotype allows to improve its effectiveness (up to 24.0% for reproductive age women and 20.6% for pre-menopause age).

Conclusions. Detection of immunohistochemical endometrial profiles reduce expression of progesterone receptors below 100 points scale HISTOScore, increasing antiapoptosis protein Bcl-2 above 2.4 points and increase the number of EC-cells of endometrium APUD-system above 4.8 in view indicates progesterin-insensitive form of hyperplastic process and need individualized treatment strategy using gonadotropin-releasing hormone.

Individual approach in treatment of patients with the endometrium hyperplastic processes taken into consideration the immunohistochemical profile indexes allows to improve the treatment, avoid regression, improve the therapy results, set category of patients with contraindications to hormone therapy and to prove the feasibility of surgical treatment.

Keywords: endometrium hyperplastic processes, immunohistochemistry, endometrium receptor systems, EC-cells.