

УДК 618.14-007.61-092:612.015.3

М.В. Гроховська

КОРЕЛЯЦІЙНІ ПАРАЛЕЛІ НА КЛІТИННОМУ РІВНІ ПРИ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Зростання питомої ваги раку ендометрія серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів спонукає до вивчення особливостей перебігу гіперпластичних процесів ендометрія, які розглядають як фонові та передракові стани. Тому особливої ваги набувають питання профілактики, адекватної терапії та оцінки ефективності проведеного лікування. Оцінювали зміни на клітинному та субклітинному рівнях, які розвиваються при гіперпроліферативних процесах ендометрія, що дало можливість у подальшому оцінити ефективність застосування гормонотерапії. Обстежено 105 жінок пременопаузального віку із супутньою екстрагенітальною патологією. Серед діагностичних заходів були загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові, показників ліпідного та вуглеводного обміну, проведена трансабдомінальна та трансвагінальна ехографія, ендоскопічне обстеження з використанням гістероскопа фірми "Karl Storz" та біопсія ендометрія з подальшим гістологічним дослідженням отриманих матеріалів з порожнини матки. Активність внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія (Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азу активність) оцінювали за різницею вмісту неорга-

нічного фосфору, що визначали за методом Фіске-Субароу. При аналізі отриманих результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула до та після гестагенотерапії у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. Найвищий рівень Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності визначали при атипійній гіперплазії ендометрія. Падіння активності вказаного показника спостерігали в такій послідовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Виявлено, що перевага залозистого компонента в поліпі супроводжувалася підвищенням активності ферменту, натомість наявність фіброзного компонента характеризувалася їх зниженням. Тому, зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності та позитивні морфологічні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок із гіперплазіями ендометрія вказують на їх ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азна активність.

Вступ. Збільшення частоти пухлинних і гіперпластичних процесів у пізньому репродуктивному та пременопаузальному періодах пов'язано з розбалансуванням репродуктивної регуляції, що призводить до формування органічних змін у статевих органах. Зростання питомої ваги раку ендометрія серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів спонукає до вивчення особливостей перебігу гіперпластичних процесів ендометрія, які розглядають як фонові та передракові стани. Тому особливої ваги набувають питання профілактики, адекватної терапії та оцінки ефективності проведеного лікування [3].

Маткові кровотечі, що виникають при гіперплазіях ендометрія, пов'язані з віковим підвищенням гіпоталамічної активності та підвищенням секреції гонадоліберину, що в умовах збереженої чутливості до гонадотропної стимуляції веде до певних змін у гормонозалежних органах. Ендогенна гіперестрогенія, що є чинником розвитку та рецидивування гіперплазій ендометрія, переважно зумовлена порушеннями овуляції в пізньому репродуктивному та пременопаузальному періодах, гіперпластичними змінами тканини яєчників, естрогенами екстрагонадного походження, рівень яких зростає при захворюваннях печінки, ожирінні, гіпотиреозі. Розглядають різні патогенетичні варіанти розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Для гормонозалежного варіанта перебігу гіперплазій ендометрія характерно поєднання хронічної гіперестрогенії з порушенням

жирового та вуглеводного обміну. У жінок репродуктивного періоду основними клінічними проявами є ановуляторні маткові кровотечі та неплідність, а з плином часу – пізня менопауза та метрорагії. Другий "автономний" патогенетичний варіант не супроводжується обмінними та ендокринними порушеннями. Для цих хворих характерним є поєднання фіброзу стромы яєчників та атрофії ендометрія, на тлі якої виявляються поліпи, атипова гіперплазія або рак [3-6].

При гіперплазіях ендометрія у слизовій оболонці тіла матки розвиваються дисциркуляторні явища, гіпоксія, що пов'язано зі зміною активності деяких біофакторів плазматичної мембрани клітин ендометрія. Таким є Ca^{2+} -транспортуючий фермент – Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-аза, який відіграє важливу роль у регуляції концентрації іонів кальцію в цитоплазмі й істотно впливає на проліферативні процеси [1, 2].

Проте залишаються недостатньо вивченими зміни, які відбуваються на клітинному та субклітинному рівнях у патологічно зміненому ендометрії при гіперпроліферативних процесах. Виникає необхідність у обґрунтованому диференційованому підході до лікування хворих з цією патологією й у можливості оцінки ефективності призначеної терапії.

Мета дослідження. Оцінка змін Ca^{2+} -транспортуючого ферменту, який регулює внутрішньоклітинні біохімічні реакції, міжклітинну взаємодію при гіперпластичних процесах ендометрія у

жінок, що дасть можливість у подальшому оцінити ефективність проведеного лікування.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 105 жінок пременопаузального віку зі збереженою менструальною функцією. Контрольну групу склали 25 жінок, у яких не виявлено гінекологічної та соматичної патології. Серед діагностичних заходів були загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові (естрадіолу, прогестерону, ЛГ, ФСГ, пролактину, гормонів щитоподібної залози), показників ліпідного та вуглеводного обміну, трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію [7]. Гістероскопію проводили з використанням гістероскопа фірми "Karl Storz" з подальшою біопсією ендометрія із гістологічним дослідженням отриманих матеріалів із порожнини матки. Активність транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, який розглядали як інтегральний показник стану плазматичної мембрани, оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфору, що визначали за методом Фіске-Субароу. Всім пацієнткам проводили диференційовану гормональну терапію із застосуванням похідних дидрогестерону або норетистерону чи 17ОН-прогестерону. Контрольні біопсії ендометрія проводили через три та шість місяців лікування. Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрія підлягали хірургічному лікуванню.

Результати дослідження та їх обговорення. Аномальні маткові кровотечі були одними з основних проявів патологічного процесу. Так, найчастішими скаргами жінок були гіперменструальний синдром- 65 (61,9 %), ациклічні маткові кровотечі – 17 (16,2 %), затримка менструації з розвитком менометрорагії – 23 (21,9 %). В анамнезі у 30 (28,6 %) жінок мало місце раннє менархе. Хронічними запаленнями внутрішніх статевих органів у репродуктивному періоді життя страждали 35 (33,3 %) пацієнток. З приводу неплідності тривалий час обстежувалися та лікувалися 29 (27,6 %) жінок. У 34 (32,4 %) пацієнток у пубертатному та репродуктивному періодах мали місце порушення менструальної функції. Альгодисменорея відмічалась у 14 (13,3 %) пацієнток.

Серед екстрагенітальної патології в обстежених найчастіше траплялись артеріальна гіпертензія – 50 (47,6 %), ожиріння – у 23 (21,9 %) хворих, у 17 (16,2 %) пацієнток виявили діабет 2-го типу, патологія гепатобіліарної системи – у 12 (11,4 %), порушення функції щитоподібної залози – у 7 (6,7 %). При ультразвуковому обстеженні органів малого таза внутрішній ендометріоз виявлено в 17 (16,2 %) пацієнток, міому матки невеликих розмірів з інтрамуральним розташуванням вузлів – у 14 (13,3 %), міому матки з дрібними субсерозними вузлами – у 6 (5,7 %). У 40 (38,1 %) жінок виявлено асиметричне збільшення яєчників, у тому числі в одній третини – наявність персистувальних фолікулів. У всіх пацієнток діагностовано гіперплазію ендометрія. У 87 пацієнток

перед проведенням роздільного вишкрібання матки проведено гістероскопію. Збіг даних ультразвукового дослідження та гістероскопії виявляли у 86,6 % випадків.

При патоморфологічному дослідженні ендометрія, який проведений усім пацієнткам на етапі попереднього обстеження, виявлено просту неатипову гіперплазію ендометрія у 32 (30,5 %), комплексну неатипову гіперплазію – у 38 (36,2 %), атипову – у 8 (7,6 %), вогнищеві аденоматозні зміни виявляли у 12 (11,4 %), поліпи ендометрія діагностовано – у 15 (14,3 %). Ступінь проліферативних змін в ендометрії впливав на показники Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності у змінених клітинах ендометрія. Так, при простій неатиповій гіперплазії ендометрія активність АТФ – азних систем мембран досліджуваних клітин становила 2,0-2,6 мкМоль Рі/год на 1 мг білка, при комплексній неатиповій гіперплазії – 2,2-2,95 мкМоль Рі/год на 1 мг білка, при атиповій – 3,28-3,35 мкМоль Рі/год на 1 мг білка, а при вогнищевих аденоматозних змінах 2,7-2,9 мкМоль Рі/год на 1 мг білка відповідно. Привертало увагу прогресивне підвищення активності вказаного показника, що ймовірно можна пояснити вищим рівнем проліферативних процесів ендометрія. Певні закономірності виявленні під час дослідження показників Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула в поліпах ендометрія з різною гістологічною будовою. Так, при залозистих поліпах вони становили 1,7-1,9 мкМоль Рі/год на 1 мг білка; у залозисто – фіброзних – 1,4-1,5 мкМоль Рі/год на 1 мг білка. Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азна активність у аденоматозних поліпах корелювала з відповідною ферментною активністю при вогнищевому аденоматозі. У контрольній групі ендометрій у фазі проліферації виявлено у 45% жінок, у фазі секретії – у 55 %. Показники Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності були 0,5-0,86 мкМоль Рі/год на 1 мг білка й 0,13-0,67 мкМоль Рі/год на 1 мг білка відповідно. Виявляли зміни секретії гіпофізно – яєчникових гормонів, що супроводжувалися підвищенням рівня ФСГ і ЛГ у сироватці крові, підвищенням рівня естрадіолу, особливо в пацієнток з ожирінням, і зниженням рівня прогестерону в 77,1 % хворих. Обґрунтування та вибір методу лікування в обстежених жінок із гіперпластичними процесами ендометрія визначався віком пацієнтки, клінічно-морфологічними особливостями процесу, давністю захворювання, супутньою гінекологічною патологією та соматичним статусом. Виявлено, що характер екстрагенітальної патології суттєво не впливав на патоморфологічні перетворення ендометрія при застосуванні різних груп гестагенних препаратів. Диференційоване призначення гестагенотерапії застосували в 97 пацієнток. Лікування призвело до секреторних перетворень ендометрія в 45 (46,4 %), до проліферативних змін – у 21 (21,6 %), ендометрій в стані неповноцінної секретії виявляли у 22 (22,7 %), поліпи ендометрія – у 9 (9,3 %). При аналізі отрима-

них результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула до та після застосування гормонотерапії в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. Отже, найвищий рівень Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності визначали при атиповій гіперплазії ендометрія. Активність названого показника падала залежно від морфологічної будови ендометрія в такій послідовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Слід зазначити зміну Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності залежно від гістологічної будови поліпів. Наявність залозистого компонента в поліпі характеризувалася підвищенням активності ферменту, наявність фіброзного компонента супроводжувалась їх зниженням. Тому, зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності та позитивні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок із гіперплазіями ендометрія вказують на їх ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

Висновки

1. Гіперпластичні процеси ендометрія є складною патологією, з мультифакторним патогенезом, що вимагає ретельного обстеження пацієнток та проведення диференційованого лікування з урахуванням віку, анамнезу, стану ендокринної системи, наявних метаболічних та обмінних порушень, супутніх генітальних та екстрагенітальних захворювань.

2. Встановлено кореляційний зв'язок між зростанням Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин і ступенем проліферативної активності патологічно зміненого ендометрія.

3. Зміни показників Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія можливо розглядати як

діагностичний тест і прогностичний фактор щодо прогнозу перебігу захворювання та ефективності диференційованого застосування гормонотерапії.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення ролі транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, що є біоефектором на клітинному та субклітинному рівнях, дозволить точніше діагностувати і оцінювати патологічні зміни в ендометрії. Вивчення змін показників Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія обґрунтує створення алгоритму ведення хворих із гіперпластичними процесами ендометрія залежно від морфологічної характеристики патологічно зміненого ендометрія.

Література

1. Активность $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы как биологического маркера апоптоза при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, М.М. Дементьева [и др.] // Акушерство и гинекол. – 2000. – № 4. – С. 41-45.
2. Бабич Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладеньком'язових клітинах / Л.Г. Бабич // Укр. біохім. ж. – 1999. – № 75 (5). – С. 10-19.
3. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина [и др.] // Репродукт. эндокринол. – 2012. – № 1 (3). – С. 5-12.
4. Татарчук Т.Ф. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрія / Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Педаченко, З.Б. Хомінська // Репродукт. эндокринол. – 2014. – № 2 (16). – С. 61-72.
5. Татарчук Т.Ф. Современный взгляд на гормональную терапию / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Репродукт. эндокринол. – 2012. – № 2 (4). – С. 34-39.
6. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review / T.J. Clark, D. Voit, J.K. Gupta [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2002. – № 288. – P. 1610-1621.
7. Okaro E. The role of transvaginal ultrasound in the management of abnormal uterine bleeding / E. Okaro, G. Condous, T. Bourne // Gynecological Surgery. – 2004. – № 1 (2). – P. 119-126.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ ПРИ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

М.В. Гроховская

Резюме. Рост удельного веса рака эндометрия среди злокачественных новообразований женских половых органов побуждает к изучению особенностей течения гиперпластических процессов эндометрия, которые рассматривают как фоновые и предраковые состояния. Поэтому особое значение приобретают вопросы профилактики, адекватной терапии и оценки эффективности проводимого лечения. Оценивали изменения на клеточном и субклеточном уровнях, которые развиваются при гиперпролиферативных процессах эндометрия, что позволило в дальнейшем оценить эффективность применения гормонотерапии. Обследовано 105 женщин пременопаузального возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Диагностические мероприятия включали общеклинические обследования, исследования уровня содержания половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови, показателей липидного и углеводного обменов, трансабдоминальную и трансвагинальную эхографию, эндоскопическое обследование с использованием гистероскопа фирмы "Karl Storz" и биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученных материалов из полости матки. Активность внутриклеточных транспортных АТФ-азных систем эндоплазматического ретикулула клеток эндометрия (Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азную активность) оценивали по разнице содержания неорганического фосфора, которую определяли по методу Фиске-Субароу. При анализе полученных результатов выявлено наличие корреляционных параллелей между патогістологічною характеристикою состояния эндометрия и изменениями Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азной активности эндоплазматического рети-

кулума до и после гестагенотерапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Самый высокий уровень Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азной активности определяли при атипической гиперплазии эндометрия. Падение активности названного показателя наблюдали следующей последовательности: очаговый аденоматоз, комплексная неатипическая гиперплазия, простая неатипическая гиперплазия, полипы эндометрия, фаза пролиферации и секреции. Выявлено, что преимущество железистого компонента в полипе сопровождалась повышением активности фермента, зато наличие фиброзного компонента характеризовалась их снижением. Поэтому, снижение Ca^{2+} , Mg^{2+} – АТФ-азной активности и положительные морфологические преобразования эндометрия при применении гестагенных препаратов у женщин с гиперплазией эндометрия указывают на их эффективность и могут рассматриваться как прогностические критерии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, Ca^{2+} , Mg^{2+} – АТФ-азная активность.

PRESENCE OF CORRELATION ON THE CELLULAR LEVEL IN ENDOMETRIAL HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES

M.V. Grokhovska

Abstract. Increasing the proportion of endometrial cancer among malignant tumors of the female genital organs leads to studying features of endometrial hyperplasia, which is considered to be the background and precancerous conditions. Hence, prevention, appropriate treatment and effectiveness of the treatment become very important. We evaluated changes at the cellular and subcellular levels in endometrial hyperproliferative processes, making it possible to further evaluate the efficacy of hormone therapy. The study involved 105 premenopausal women with concomitant extragenital pathology. Among the diagnostic measures were general clinical examination, studying the levels of sex hormones and gonadotropins in serum, rate of lipid and carbohydrate metabolism, transabdominal and transvaginal ultrasound, endoscopic examination using a hysteroscope firm "Karl Storz" and endometrial biopsy with subsequent histological examination of obtained tissues from the uterus. The activity of intracellular transport ATP system of endoplasmic reticulum of the endometrial cells (Ca^{2+} , Mg^{2+} - ATP activity) was assessed by the difference of content of inorganic phosphorus, which was determined by the method of Fiske-Subarou. Analysing the results we revealed the presence of correlation parallels between histopathological characteristic changes of the endometrium and Ca^{2+} , Mg^{2+} - ATP endoplasmic reticulum activity before and after progestagens treatment of women with endometrial hyperplasia. The highest level of Ca^{2+} , Mg^{2+} – ATP activity was determined in atypical endometrial hyperplasia. A decrease in activity of Ca^{2+} , Mg^{2+} – ATP was observed in the following sequence: focal adenomatosis, nonatypical complex hyperplasia, simple nonatypical hyperplasia, endometrial polyps, phase of proliferation and secretion. It was established that the advantage of glandular component in polyps was accompanied by an increased activity of the enzyme, whereas the presence of fibrous component was characterized by their decline. Therefore, the reduction of Ca^{2+} , Mg^{2+} – ATP activity and positive morphological transformation of the endometrium during progestine drugs therapy in women with endometrial hyperplasia indicate the efficiency and can be considered as prognostic criteria.

Key words: endometrial hyperplastic processes, Ca^{2+} , Mg^{2+} - ATP activity.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 58-61

Надійшла до редакції 17.04.2015 року