



О.С. Траилина¹, Н.Л. Шаповал²

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»,
Городской родильный дом №5, г. Запорожье

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, проліферація, Ki67, PCNA, інтерферони, індол.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пролиферация, Ki67, PCNA, интерфероны, индол.

Key words: endometrial hyperplasia, proliferation, Ki67, PCNA, interferons, indol.

Порушення проліферативних процесів у клітинах лежить в основі виникнення гіперпластичних процесів ендометрія. Експресія Ki67/PCNA \geq 10% при ендометриальній гіперплазії вважається прогностично несприятливою і потребує терапевтичної корекції. Для нормалізації процесів проліферації рекомендується призначати індол і лаферобіон.

Нарушение пролиферативных процессов в клетках лежит в основе возникновения гиперпластических процессов эндометрия. Экспрессия Ki67/PCNA \geq 10% при эндометриальной гиперплазии считается прогностически неблагоприятной и требует проведения терапевтической коррекции. Для нормализации процессов пролиферации рекомендуется назначать индол и лаферобион.

Proliferation breach leads to endometrial hyperplasia. Expression Ki67/PCNA \geq 10% in patients with endometrial hyperplasia is prognostic unfavourable and needs therapy correction. Indol and Laferobionum are recommended for cell proliferation normalization.

Несмотря на широкое внедрение инновационных технологий в диагностику и лечение внутриматочной патологии и применение современных гормональных препаратов для лечения заболеваний эндометрия, проблема рецидивов гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и их последующей неопластической трансформации остается одной из нерешенных задач гинекологической практики. В последнее время появился ряд исследований, связывающих возникновение ГПЭ с изменением пролиферативной активности клеток [2,3,7]. Одними из маркеров пролиферации являются белок Ki67 и фактор PCNA. По данным специальной литературы, эти факторы соотносятся в отношении от 1:1,5 до 1:2 и позитивно коррелируют с глубиной опухолевой инвазии в ткани [8]. Ряд авторов показали, что экспрессия Ki67 является независимым прогностическим маркером течения заболевания [5]. Высокая клеточная пролиферация связана со снижением показателя выживаемости больных без признаков прогрессирования процесса. Дискуссионным является вопрос относительно процентного содержания Ki67-позитивных клеток, при котором ткань следует считать Ki67-позитивной. По данным специальной литературы, этот процент колеблется от 10 до 27% [1,5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение пролиферативных процессов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и их терапевтическая коррекция.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 165 женщин в возрасте 21–65 лет (средний возраст 40,41 \pm 0,64 года) с ГПЭ. Пациентки поступали в гинекологическое отделение для выполнения лечебно-диагностических мероприятий. ФЛДВ осуществляли по общепринятой методике. Гистероскопия выполняли под внутривенной анестезией

на жестко-волоконной оптике ЭлеПС (Россия) и «Carl Storz» (Германия). Гистологическое исследование тканей проводили по методике серийных срезов. Оценку пролиферативной активности ткани проводили путем изучения экспрессии в эндометрии фактора пролиферации Ki67, а также PCNA с помощью иммуногистохимических методик с использованием реактивов фирмы «ДАКО» (Дания) и системы визуализации EnVision+ в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием набора стандартных программ Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре жалоб нарушения менструального цикла отмечали 50,91% женщин, болевой синдром – 15,76%, бесплодие – 8,48%. У 33,33% наблюдалось бессимптомное течение заболевания. 84,24% пациенток имелиотягощенный гинекологический анамнез. 68% женщин имели в анамнезе травму эндометрия (наличие аборт, ношение внутриматочных контрацептивов). У 31,52% больных отмечен рецидив ГПЭ. По данным гистологического исследования полипоз эндометрия диагностировали в 63,64% случаев, в сочетании с гиперплазией – в 20%, гиперплазия эндометрия – 16,36%, фибротизация стромы – в 49,7%, полипы эндоцервикса – в 16,97%, лейкоцитарная инфильтрация эндометрия и дисплазия покровного эпителия – 6,06%.

Пролиферативную активность оценивали в строме и железах у 83,64% пациенток. В группе женщин с полипозом эндометрия распространенность реакции при определении Ki67 в строме колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,62 \pm 0,1 балла), а интенсивность – от 5 до 75% (в среднем 12,02 \pm 2,06%). В железах распространенность реакции, как и в строме, колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,9 \pm 0,15 балла), а интенсивность – от 0 до 75% (в среднем



19,62±3,4%). Распространенность реакции при определении PCNA в строме так же, как при Ki67, колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,65±0,16 балла), а интенсивность – несколько в меньшем диапазоне – от 0 до 55% (в среднем 11,81±2,69%). В железах распространенность реакции также колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,92±0,21 балла), а интенсивность – от 0 до 75% (в среднем 19,15±4,08%) и не отличалась от таковой при Ki67.

В группе женщин с сочетанной гиперпролиферативной патологией эндометрия распространенность реакции в строме при определении Ki67 колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,73±0,3 балла), а интенсивность – от 0 до 60% (в среднем 12,36±5,22%). В железах распространенность реакции была несколько ниже, чем в строме и в железах у женщин с полипозом, и колебалась от 0 до 1 балла (в среднем 0,73±0,14 балла), интенсивность, в свою очередь, также колебалась в узком диапазоне – от 0 до 25% (в среднем 13,36±2,96%). При определении PCNA выявлено, что распространенность реакции в строме колебалась от 0 до 3 баллов (в среднем 0,78±0,36 балла), а интенсивность – в несколько большем интервале, чем при полипозе – от 0 до 75% (в среднем 16,89±8,46%). В железах наблюдались наибольшие колебания распространенности и интенсивности реакции – от 0 до 4 баллов (в среднем 0,67±0,44 балла), интенсивность же составляла от 0 до 90% (в среднем 15,78±9,47%).

В группе пациенток с изолированной гиперплазией эндометрия распространенность реакции в строме при определении Ki67 составляла от 0 до 1 балла (в среднем 0,6±0,13 балла) и ее колебания были минимальны, по сравнению с предыдущими группами пациенток, а колебания интенсивности составляли от 3 до 25% (в среднем 8,13±1,39%), что также являлось минимальным значением интенсивности стромальной реакции при ГПЭ. Распространенность реакции в железах колебалась от 0 до 4 баллов (в среднем 1,47±0,36 балла), а интенсивность – от 0 до 85% (в среднем 32,8±8,31%). Данные параметры максимальны среди всех групп женщин с гиперпластическими процессами эндометрия при определении Ki67 и практически соответствовали таковым при определении PCNA в железах у женщин с сочетанными ГПЭ. При определении PCNA в строме выявлено: колебания распространенности составляли от 0 до 3 баллов (в среднем 0,81±0,18 балла), интенсивности – от 0 до 75% (в среднем 15,37±3,78%), что практически не отличалось от определения PCNA в строме в группе женщин с сочетанной патологией эндометрия. В железах, как и в строме, распространенность колебалась от 0 до 3 баллов (1,07±0,21 балла), интенсивность – от 0 до 75% (20,41±4,05%), полученные значения практически не отличались от таковых при определении PCNA в железах в группе женщин с полипозом эндометрия.

При оценке полученных данных и сравнении их с не-

многочисленными данными специальной литературы было решено считать экспрессию фактора пролиферации Ki67/PCNA≥10% у женщин с ГПЭ прогностически неблагоприятной и требующей проведения терапевтической коррекции. В качестве иммунокорректирующей терапии назначали альфа-2b интерферон (Laferebionum, Украина) по 1 млн ЕД внутримышечно №20.

Для нормализации процессов пролиферации назначали индол-Ф (indol-3-carbinol, Фармаком, Украина), реализующего свою антипролиферативную активность посредством образования антагониста эстрогеновых рецепторов и имеющего апоптоз-регулирующее действие, устанавливая баланс между про- и антиапоптотическими факторами на уровне транскрипции генов и блокады активности зрелых белков [4,6]. Препарат назначали в дозе в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

ВЫВОДЫ

На современном этапе в структуре ГПЭ в 64% случаев встречается полипоз эндометрия, в то время как изолированная гиперплазия эндометрия – в 16%.

Одним из этиопатогенетических факторов развития ГПЭ следует рассматривать нарушение пролиферативных процессов в клетках.

Экспрессию Ki67/PCNA больше 10% у женщин с ГПЭ рекомендуется считать прогностически неблагоприятной, что требует проведения терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антіпова С.В.* Передракові захворювання і рак ендометрія (епідеміологія, імунологічні та метаболічні аспекти патогенезу, лікування, прогнозу і реабілітації): автореф. дис. ... к. мед. н. / *Антіпова С.В.* – Х., 2001.
2. *Берштейн Л.М.* Гормональний канцерогенез / *Берштейн Л.М.* – СПб.: Наука . – 2000. – 200 с.
3. *Бохман Я.В., Рыбин Е.П.* Полинеоплазии органов репродуктивной системы / *Бохман Я.В., Рыбин Е.П.* – СПб: Нева-Люкс, 2001. – 240 с.
4. *Лытвак Е.О.* Лечение ГПЭ у женщин с противопоказаниями к назначению гормональной терапии / *Лытвак Е.О.* // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №4. – С. 50–53.
5. *Мельник М.М.* Роль імуногістохімічних маркерів у прогнозуванні та лікуванні сарком м'яких тканин та кісток / *М.М. Мельник* // Здоровье женщины. – 2008. – №1 (33). – С. 228–235.
6. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / *Луценко Н.С., Гераскина Л.П., Евтерева И.А., Островский К.Ю., Потемня В.Ю.* // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, №4. – С. 4–7.
7. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов / *Волобуев А.И., Сеницын В.А., Малышева В.А., Руднева Т.В.* // Акушерство и гинекология. – 2003. – №5. – С. 27–30.
8. Ki67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal malignant melanoma / *Ben-Izhak O., Bar-Chana M., Sussman L., Dobiner V.* // *Histology*. – 2002. – №41. – P. 519–525.

Сведения об авторах:

Траилина О.С., аспирант каф. акушерства и гинекологии ГУ «ЗМАПО МОЗ Украины».

Шаповал Н.Л., к. мед. н., зав. гинекологического отделения родильного дома №5 г. Запорожья.

Адрес для переписки:

Траилина О.С., 69035, г. Запорожье, ул. Правды, 45, кв. 51.

Тел.: (050) 819 53 00.

E-mail: Shapoval_olga@ukr.net