

УДК: 618.14-002-036-08-084

ГОНЧАРЕНКО В.М.^{1,2}, БЕНЮК В.О.¹, КРАВЧЕНКО Ю.В.², ГАНУЩАК А.В.²,
ЗАБУДСЬКИЙ О.В.¹, КАЛЕНСЬКА О.В.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра акушерства і гінекології №3, м.Київ, Україна²Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м.Київ, Україна**ОБГРУНТУВАННЯ ЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ
ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

В статті представлено результати індивідуалізованого етапного лікування хворих репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія. **Мета:** підвищити ефективність лікування хворих з простою гіперплазією ендометрія шляхом розробки та втілення лікувального алгоритму з урахуванням особливостей імуногістохімічного профілю. **Матеріали і методи:** У роботі представлені результати обстеження та лікування 203 жінок репродуктивного і пременопаузального віку з простою гіперплазією ендометрія. За допомогою імуногістохімічного методу вивчені особливості експресії рецепторів естрогенів і прогестерону, маркери апоптозу і ЕС-клітини. Проведено патогенетичне обґрунтування етапного лікування гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням рецепторного фенотипу, що дозволило поліпшити ефективність терапії цієї патології. **Результати і обговорення:** Аналіз отриманих даних імуногістохімічного профілю ендометрія показав, що зниження рівня експресії PR нижче 100 од шкали HISTOScore, підвищення антиапоптичного протеїну Bcl-2 – вище 2,4 бала та збільшення кількості ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія більше 4,8 в полі зору, вказує на прогестин-нечутливу форму гіперпластичного процесу і визначає необхідність індивідуалізованої лікувальної тактики з застосуванням агоністів гонадотропін-рилізінг гормонів. В групі жінок з простою гіперплазією ендометрія без атінії в репродуктивному віці у - 13,1% та в пременопаузальному у - 18,5% пацієнтів спостерігається прогестин-нечутлива форма патологічного процесу, що визначає необхідність індивідуалізованої тактики лікування. **Висновки:** Призначення агоністів гонадотропін-рилізінг гормонів з метою меностазу на протязі 6 місяців веде до відновлення чутливості ендометрію до прогестинів, встановлення фізіологічних співвідношень рецепторних систем та балансу між процесами апоптозу та проліферації, що дозволяє проводити патогенетично спрямовану етапну раціональну терапію гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного та пременопаузального віку.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецептори до прогестерону і естрогену, імуногістохімія, ЕС-клітини

Гіперплазія ендометрію (ГПЕ) займає значне місце в структурі гінекологічної захворюваності (10 - 18%) жінок репродуктивного віку і є однією з причин госпіталізації у гінекологічний стаціонар [3, 4, 5]. Гіперпластичні процеси ендометрію у 50% випадків стають причиною раку ендометрію [6, 9, 11]. При цьому слід відмітити, що частота аденокарциноми ендометрія за останні роки має тенденцію до істотного зростання в більшості країн світу і, згідно довгострокового прогно-

зу, не буде зменшуватись найближчим часом [1, 10]. Висока частота рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію, можливість їх малігнізації вимагають подальшого удосконалення та пошук нових підходів до діагностики та лікування даної патології [6, 7].

Останні роки в літературі спостерігається широка дискусія між клініцистами, патоморфологами та патофізіологами з приводу патогенезу ГПЕ, що додає цій проблемі науковий інтерес.

Числена кількість наукових праць присвячена проблемі ГПЕ, разом з тим питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування залишаються і на сьогоднішній день остаточно не вирішеними і дискусійними [2, 5, 7].

Аналіз результатів лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія з позиції доказової медицини, показує, що потрібен новий патогенетично обґрунтований підхід в лікуванні даної патології.

Тому, нами запропоновано метод інтегральної оцінки стану ендометрія, який включає ряд імуногістохімічних критеріїв, що дозволяють оцінити чутливість ендометрію до гормональних препаратів (рецепторний фенотип ендометрію), стан про- та антиапоптичних механізмів підтримання рівноваги між процесами проліферації та апоптозу, ступінь активації дифузної ендокринної системи – APUD-системи (концентрація ЕС-клітин в ендометрії).

МЕТА: підвищити ефективність лікування хворих з простою гіперплазією ендометрія (ПГЕБА) шляхом розробки та втілення лікувального алгоритму з урахуванням особливостей імуногістохімічного профілю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

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

Всім хворим проводилося загальноклінічне обстеження згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004. У групах дослідження діагностичний пошук проводився при використанні ультразвукового дослідження з подальшим виконанням гістерорезектоскопії або окремого вишкрібання слизової матки та цервікального каналу.

Отриманий матеріал піддавався гістологічному дослідженню, в залежності від результатів якого пацієнткам застосовувалася відповідна лікувальна тактика. 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 гематоксиліном-еозином. Рівень експресії протеїну bcl-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 гематоксиліном. Для імуногістохімічної реакції використовували кролячі моноклональні антитіла. В якості «демаскуючого» прийому використовували нагрівання скелець на паровій бані.

Апудоцити підраховували в 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 280 (середнє число). Стан рецепторів до естрогену (ER) та прогестерону (PR) визначали на парафінових зрізах по загальноприйнятій методиці. Для оцінки результатів реакції використовували бальну шкалу оцінки, розроблену виробником (HISTOScore). Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стюдента.

Згідно до мети дослідження – розробка індивідуалізованого лікувального алгоритму для хворих з ПГЕБА з урахуванням стану рецепторних систем гіперплазованого ендометрія, хворі були поділені на підгрупи А та Б (табл. 1). Обстеження групи 1-а (61 хворих з ГПЕ репродуктивного віку) та групи 2-а (46 хворих з ГПЕ пременопаузального віку) проводили згідно протоколу МОЗ України, та доповнювали патогістологічним дослідженням з визначенням імуногістохімічного профілю ендометрію, що давало змогу розробити принципи індивідуалізованої терапії.

Хворим підгруп 1-б (57 жінок з ГПЕ репродуктивного віку) та 2-б (39 хворі з ГПЕ пременопаузального віку) обстеження і лікування проводили згідно протоколу МОЗ, але без урахування імуногістохімічного профілю ендометрію.

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

Таблиця 1

Розподіл хворих з неатиповими формами гіперплазії ендометрія за лікувальною програмою

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

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

Вивчення стану процесів апоптозу в ендометрії проводили на підставі дослідження експресії білка інгібітора апоптозу Bcl-2. При відсутності патологічного процесу впродовж фази проліферації менструального циклу 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 проапоптотичного протеїну характеризує фізіологічну циклічність активації та гальмування процесів апоптозу в ендометрії на протязі менструального циклу.

Провідну роль в розвитку ГПЕ відіграє гормональна концепція захворювання, згідно якої має місце підвищення рівня естрогенів, але існує точка зору, згідно якої вважають, що ендокринний чинник складає лише частину загальної картини. За даними ряду авторів, в регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії приймають участь не лише естрогени, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи – APUD-системи. В ендометрії апудоцити (ЕС-клітини) розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації, тому було доцільно провести дослідження стану дифузної ендокринної – APUD-системи в ендометрії в нормі та патології. Інтегральна оцінка стану ендометрію за допомогою вищезазначених імуногістохімічних критеріїв дозволила запропонувати нову модель лікування жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.

Так, на основі визначення рецепторного фенотипу ендометрія хворим підгруп 1-а, 2-а, призначалася гормональна диференційована терапія, яка включала: гестагени та аГнРГ в залежності від рецепторного фенотипу.

При цьому, хворі репродуктивного віку приймали дідрогестерон з 5 по 25 день в дозі 20 мг на добу, хворим пременопаузального віку призначався медроксипрогестерону ацетат (Депо-провера) 300 мг щотижнево. Критерієм вибору гормональної терапії даними препаратами було наявність експресії рецепторів до прогестерону не нижче 100 балів шкали HISTOScore. При виявленні експресії рецепторів до прогестерону нижче 100 балів (низька чутливість) призначався трипторелін на протязі 3 місяців.

Для визначення ефективності індивідуалізованого лікування були створені 2 групи порівняння - 1-б, 2-б, яким проводилося традиційне лікування: гестагени (дідрогестерон - 10 мг 2 рази на день, Депо-провера 300мг 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 ультразвукового дослідження органів малого таза через 3 та 6 місяців лікування та за результатами окремого вишкрібання слизової матки та цервікального каналу під контролем гістероскопа.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ефективності індивідуалізованого лікування хворих репродуктивного віку з ПГЕБА, які отримували в якості гормонального лікування прогестини 6 місяців показав, що в групі з персоналізованими лікуванням з ІГХПЕ ефективність була на 24,0% вище, ніж в групі 1б де лікування проведено без визначення стану рецепторів в ендометрії. Так, повний морфологічний ефект в групі 1а був визначений у 33 (86,6%) хворих, у 5 (13,1%) жінок діагностований рецидив ГПЕ. В групі 1б, де лікування проводилося без визначення рецепторного фенотипу ефективність рецидив захворювання спостерігався у 13 (37,4%) хворих, у 22 (62,8%) лікування було успішним, що статистично менше ніж в групі з персоналізованим лікуванням (Δ 1- Δ 2 =24,0%).

Таблиця 2

Результати лікування хворих репродуктивного віку з ПГЕБА

	Підгрупа 1а (n=61)			Підгрупа 1б (n=57)			Δ 1-Δ 2 =
	n=61	ефективність Δ 1	рецидив	n=57	ефективність Δ 2	рецидив	
Прогестини 6 місяців	38	33 (86,8%)	5 (13,1%)	35	22 (62,8%)	13 (37,4%)	24,3%
аГнРГ 3 місяці	12	11 (91,9%)	1 (8,1%)	10	9 (90%)	1 (10%)	-
аГнРГ 6 місяці	11	11 (100%)	-	12	12 (100%)	-	-

Подібна тенденція спостерігалася у жінок з ПГЕБА пременопаузального віку. Так, в групі 2а, де лікування проводилося з визначенням ІГХПЕ, повним морфологічний ефект спостерігали у 22 (81,5%) хворих, що перевищує ефективність лі-

кування на 20,6% по відношенню до групи 2б, де даний показник склав 60,9%. Таким чином, урахування ІГХПЕ дозволило підвищити ефективність гормонального лікування ПГЕБА в репродуктивному віці на 24,0%, в пременопаузальному на 20,6%.

Таблиця 3

Результати лікування хворих пременопаузального віку з ПГЕБА

	Підгрупа 2а (n=46)			Підгрупа 2б (n=39)			Δ 1-Δ 2 =
	n=46	ефективність Δ 1	рецидив	n=39	ефективність Δ 2	рецидив	
Прогестини 6 місяців	27	22 (81,5%)	5 (18,5%)	23	14 (60,9%)	9 (39,1%)	20,6%
аГнРГ 3 місяці	10	8 (80%)	2 (20%)	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)	8,6%
аГнРГ 6 місяці	9	9 (100%)	-	9	9 (100%)	-	-

При застосуванні аГнРГ для лікування хворих з ПГЕБА протягом 3 та 6 місяців, рецидиву ГПЕ після лікування спостерігали наступні закономірності, а саме призначення триптореліну жінкам в репродуктивному віці протягом 3 місяців було ефективним у 91,9% хворих групи 1а, у 90% групи 1б, подібна тенденція спостерігалася у групах пременопаузального віку – 80% у жінок 2а групи та у 71,4% спостережень 2б групи.

Таким чином, встановлено, що при проведенні терапії ПГЕБА трипториліном існує певна частка хворих (6 спостережень з них – 2 в репродуктивному віці, 4 в пременопаузальному віці) у яких при даній тривалості лікування аГнРГ спостерігається рецидив. У випадку призначення триптореліну протягом 6 місяців рецидивів ні в одній групі визначено не було.

Таблиця 4

ІГХП ендометрію у жінок з ПГЕБА які отримували аГнРГ 3 місяці до та після лікування

Показник	ПГЕБА Репродуктивний вік		ПГЕБА Пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелій (в балах HIS-TOScore)	98,4±4,3*	131,6±8,4	94,1±4,5*	128,4±5,3
ER епітелій (в балах HIS-TOScore)	127,5±6,4	149,4±9,4	123,2± 8,6	152,8±11,3
ЕС-клітини в п.з.	6,6±0,05*	2,8±0,7	6,5±0,1*	3,9±0,3
Bcl-2 (бали)	1,8±0,06*	1,4±0,04	1,7±0,03*	1,5±0,06

Примітка: * - різниця достовірна між показниками до та після лікування

Проведені повторні імуногістологічні дослідження ендометрію жінок у яких лікування трипто- реліном було успішним показали, що використання

аГнРГ обумовило нормалізацію рецепторного ста- ну ендометрію та відновило рецепторний фенотип.

Таблиця 5

ІГХП ендометрію у жінок з ПГЕБА які отримували 6 місяців аГнРГ до та після лікування

Показник	ПГЕБА Репродуктивний вік		ПГЕБА Пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелій (в балах HISTO-Score)	95,1±8,7*	157,1±9,6	92,5±6,5*	142,6±8,6
ER епітелій (в балах HISTO-Score)	147,3±9,5	151,8±10,7	136,1± 12,4	156,8±10,7
ЕС-клітини в п.з.	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

Примітка:* - різниця достовірна між показниками до та після лікування

Інша картина впливу проведеного лікування на стан рецепторного фенотипу встановлена у жінок, які одержували прогестини. Призначення прогестинів на тривалий час (6 місяців) вело до зменшення рівня рецепторів до прогестерону в епітелії залоз – в 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 характеризувався зниженням в 1,2 рази в обох групах, зворотна тенденція спостерігалася з рівнями експресії

протеїну Vcl-2 та ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи. Встановлено чітке зниження рівня Vcl-2 в репродуктивному віці в 1,4 рази, в пременопаузальному в 1,7 рази. Рівень експресії антиапоптичного протеїну Vcl-2 на фоні терапії прогестинами характеризувався зниженням в 1,6 разів в групі репродуктивного віку, та в 1,5 рази в групі пременопаузального віку. Характер змін показників ІГХП показує нормалізацію балансу між процесами проліферації та апоптозу.

Таблиця 6

ІГХП ендометрію у жінок з ПГЕБА які отримували прогестини до та після лікування

Показник	ПГЕБА Репродуктивний вік		ПГЕБА Пременопаузальний вік	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PR епітелій (в балах HISTOScore)	178,3±11,7*	127,1±9,6	172,5±11,5	139,6±8,6
ER епітелій в балах (HISTOScore)	147,3±9,5	124,9±10,7	156,1± 12,4	119,8±10,7
ЕС-клітини в п.з.	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

Примітка:* - різниця достовірна між показниками до та після лікування

Аналіз ефективності лікування жінок з 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 пременопа-

узальному віці таргетна терапія прогестинами, при доведеній високій чутливості ендометрія до них була неефективною.

Тому, ми провели аналіз даних імуно-гістохімічного профілю ендометрію даної категорії хворих. Встановлено, що навіть при достатній рецеп-

тивності до прогестерону (рівень PR вище 100 балів шкали HISTOScore) спостерігається рецидив проліферативного процесу. Для даної категорії хворих характерно наявність високих значень рівня Bcl-2 - $2,6 \pm 0,06$ в репродуктивному віці, - $2,4 \pm 0,06$ в пременопаузальному, що значно більше ніж в групі хворих з успішним лікуванням прогестинами.

Встановлено, що рівень експресії ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія у даної категорії хворих на початку лікування перевищував значення спостережень з успішним лікуванням і 2,2 рази. Даний факт, дає підґрунтя стверджувати, що існують позарецепторні шляхи активації проліферативного процесу ендометрію, які обумовлюють недостатність процесів апоптозу та надлишкову активацію проліферації ендометрію.

Дослідження початкового ПХПЕ жінок з рецидивом ГПЕ після лікування триптореліном протягом 3 місяців показало подібну тенденцію, - високі значення рівня експресії ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія з перевищенням рівня в 2,4 рази. Встановлений факт дає змогу виділити категорію жінок з ПГЕБА та низькою експресією рецепторів до прогестерону, яким лікування триптореліном повинно тривати не менш 6 місяців. Даний підхід визначає необхідність визначення не тільки стану рецепторного фенотипу ендометрія, а і доцільність дослідження повної панелі ПХПЕ для призначення персоналізованої тактики лікування.

ВИСНОВКИ

Визначаючи тактику диференційованого лікування гіперпластичних процесів ендометрію необхідно враховувати вік жінки, наявність поєднаної генітальної та супутній соматичної патології та наявність репродуктивних планів, дані імуногістохімічного профілю гіперпластичного ендометрію.

Визначення в імуногістохімічному профілі ендометрію, зниження рівня експресії PR нижче 100 од шкали HISTOScore, підвищення антиапоптичного протеїну Bcl-2 – вище 2,4 бала та збільшення кількості ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія більше 4,8 в полі зору, вказує о прогестин-нечутливій формі гіперпластичного процесу і необхідності індивідуальної лікувальної тактики з застосуванням агоністів аГНРГ.

В групі жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії в репродуктивному віці у - 13,1% та

в пременопаузальному у - 18,5% пацієнтів спостерігається прогестин-нечутлива форма патологічного процесу, що визначає необхідність індивідуалізованої тактики лікування.

Призначення агоністів ГнРГ з метою меностазу на протязі 6 місяців веде до відновлення чутливості ендометрію до прогестинів, встановлення фізіологічних співвідношень рецепторних систем та балансу між процесами апоптозу та проліферації, що дозволяє проводити патогенетично спрямовану етапну раціональну терапію гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного та пременопаузального віку.

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Внутриматочная патология [под ред. Бенюка В.А.] / Бенюк В.А., Гончаренко В.Н., Забудский А.В., Кувита Ю.В., Никонюк Т.Р., Усевич И.А. Довідник «Гинеколог». – К.: «Здоров'я України», 2013. – 206 с.
2. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии [под ред. Бенюка В.А.] / Бенюк В.О., Макаренко М.В., Диндарь Е.А., Усевич И.А., Говсеев Д.А., Гончаренко В.Н., Гичка Н.М., Ковалюк Т.В., Колесник В.Л. Справочник врача. – К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2016. – 510 с.
3. Організація та проведення імуногістохімічних досліджень / Гончаренко В.М., Роша Л.Г., Тибінь Ю.В., Каленська О.В., Мельничук О.П. // Методичні рекомендації. – Київ, 2015. – 33 с.
4. Індивідуалізація лікування жінок репродуктивного та пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія / Бенюк В.О., Гончаренко В.М. // Здоров'я жінки. – 2014. – №10. – С. 125-130.
5. Клініко-імунологічні паралелі у жінок з патологією ендометрію / Курченко А.І., Бенюк В.О., Гончаренко В.М. // Імунологія та алергологія. – 2014. – №4. – С. 17-22.
6. Імунологічні критерії оцінки проліферативного потенціалу ендометрію у жінок репродуктивного віку / Гончаренко В.М., Курченко А.І., Бенюк В.О., Каленська О.В., Строкань А.М. // Імунологія та алергологія. – 2015. – № 1. – С. 64-68.
7. Immunohistological chemical research of the apoptosis in endometrium APUD-system state interaction in normal and pathological conditions/ Goncharenko V.M., Benyuk V.O., Kalenskaya O.V., Strokan A.M., Bubnov R.V. // Здоров'я жінки. – 2016. – № 1 (107). – С. 63-67.
8. Клинико-морфологическое обоснование дифференциального алгоритма лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста/ Бенюк В.А., Гончаренко В.Н. // «Охрана материнства и детства»

Рецензируемый научно-практический журнал (Минск). – 2014. – №1 (23). – С. 17-21.

9. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю.А, и соавт. Теория и практика гинекологической эндокринологии. Днепропетровск, 2005:412.
10. Запорожан В. Н. Татарчук Т. Ф., Дубинина В. Г. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012; 1 (3): 32–38.
11. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – К.: Заповіт, 2003. – Ч. 1. – 300 с.
12. Татарчук Т. Ф. Бурлака Е. В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Здоровье женщины. 2003; 4: 107–113.
13. Vinatier D. Is endometriosis an endometrial disease? /D.Vinatier, M.Cosson, P. Dufour // Europ. J. Obstet. Gynaec. And Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 91, N 2. – P. 113 – 125.

REFERENCES

1. Intrauterine pathology /edit. by prof V.A. Benyuk. – Kyiv, 2013:203.
2. Algorithms in obstetrics and gynecology [edit. by prof. Benyuk V.A.] Doctor's guide. –Kyiv, 2016:510.
3. Goncharenko V.M., Roshka L.H., Tybin Yu.V., Kalenska O.V., Melnychuk O.P. Organization and conduct of immunohistochemical studies / Guidelines – Kyiv, 2015:33.
4. Benyuk V.O., Goncharenko V.M. 4. Individualization of treatment of women of reproductive and premenopausal age with hyperplastic processes of the endometrium. Women's health. 2014;10:125-130.
5. Kurchenko A.I, Benyuk V.O., Goncharenko V.M. 5. Clinical and immunological parallels in women with endometrial pathology. Immunology and Allergology, 2014;4:17-22.
6. Goncharenko V.M., Kurchenko A.I. Benyuk V.O., Kalenska O.V., Strokan A.M. Immunological criteria for evaluation of the proliferative potential of endometrium in women of reproductive age. Immunology and Allergology, 2015;1:64-68.
7. Goncharenko V.M., Benyuk V.O., Kalenskaya O.V., Strokan A.M., Bubnov R.V. Immunohistological chemical research of the apoptosis in endometrium APUD-system state interaction in normal and pathological conditions. Women's health, 2016;1(107):63-67.
8. Benyuk V.A., Goncharenko V.N. Clinical and morphological substantiation of the differential algorithm for the treatment of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age. Maternal and Child Health. Mynsk, 2014;1 (23):17-21.
9. Dubossarskaia Z. M., Dubossarskaia Yu.A, et al. Theory and practice of gynecological endocrinology. Dnepropetrovsk, 2005:412.
10. Zaporozhan V. N. Tatarchuk T. F., Dubinina V. H. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. Reproductive endocrinology. 2012; 1 (3): 32–38.
11. Tatarchuk T.F., Solskyi Ya.P. Endocrine gynecology (clinical essays).. Kyiv, 2003;1:300.
12. Tatarchuk T. F. Burlaka E. V. Modern principles of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. Women's health. 2003; 4: 107–113.
13. Vinatier D. Is endometriosis an endometrial disease? /D.Vinatier, M.Cosson, P. Dufour // Europ. J. Obstet. Gynaec. And Reprod. Biol. 2000; 91 (2):113 – 125.

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ГОНЧАРЕНКО В.Н., БЕНЮК В.А.,
КРАВЧЕНКО Ю.В., ГАНУЩАК А.В.,
ЗАБУДСКИЙ А.В., КАЛЕНСКАЯ О.В.

В статье представлены результаты индивидуализированного этапного лечения с гиперплазией эндометрия. **Цель:** повышение эффективности лечения больных с простой гиперплазией эндометрия путем разработки и внедрения лечебного алгоритма с учетом особенностей иммуногистохимического профиля. **Материалы и методы:** В работе представлены результаты обследования и лечения 203 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с простой гиперплазией эндометрия. С помощью иммуногистохимического метода изучены особенности экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркеры апоптоза и ЕС-клеток. Проведено патогенетическое обоснование этапного лечения гиперпластических процессов эндометрия с учетом рецепторного фенотипа, что позволило улучшить эффективность терапии этой патологии. **Результаты и обсуждение:** Анализ полученных данных иммуногистохимического профиля эндометрия показал, что снижение уровня экспрессии PR ниже 100 ед шкалы HISTOScore, повышение антиапоптотического протеина Bcl-2 - выше 2,4 балла и увеличение количества ЕС-клеток APUD-системы эндометрия более 4,8 в поле зрения, указывает в прогестин-нечувствительной форме гиперпластического процесса и определяет необходимость индивидуализированной лечебной тактики с применением агонисты аГнРГ. В группе женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте в - 13,1% и в перименопаузальном в - 18,5% пациентов наблюдается прогестин-нечувствительна форма патологического процесса, что определяет необходимость индивидуализированной тактики лечения. **Выводы:** Назначение агонистов ГнРГ с целью менопаузы в течение 6 месяцев ведет к восстановлению чувствительности эндометрия к прогестинам, установление физиологических соотношений рецепторных систем и баланса между процессами апоптоза и пролиферации, что позволяет проводить патогенетически направленную этапную рациональную терапию гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, иммуногистохимия, ЕС-клетки

SUMMARY

GROUNDS FOR THE STAGED TREATMENT OF THE REPRODUCTIVE AGE PATIENTS WITH THE ENDOMETRIUM HYPERPLASIA WITH THE APPLICATION OF THE IMMUNE HISTOCHEMICAL TECHNOLOGIES

GONCHARENKO V. M., BENYUK V.O.,
KRAVCHENKO Y.V., GANUSCHAK A.V.,
ZABUDSKYI O. V., KALENSKAYA O.V.

The article deals with the results of the individualized staged treatment of the reproductive age patients with the endometrium hyperplasia. **Aim:** to increase effectiveness of treatment of patients with simple endometrium hyperplasia by means of development and implementation of the treatment algorithm with the immune histochemical profile specific features taken into account. **Material and methods:** The paper represents the results of examination and treatment of 203 reproductive pre-menopausal age women with simple endometrium hyperplasia. The specific features of oestrogen and progesterone receptors expression, apoptosis and EC-cells markers have been investigated by means of the immune histochemical method. The pathogenetic grounds for the staged treatment of the endometrium hyperplastic processes with the receptor phenotype taken into account

has been conducted which promoted the effectiveness of the given pathology therapy. **Results and discussion:** Analysis of the obtained endometrium immune histochemical profile data has indicated that the decrease of the PR expression level lower than 100 HISTOScore scale units, increase of Dcl-2 anti-apoptosis protein (more than 2,4 points) and increase of the EC-cells quantity in the endometrium interstitial APUD-system (4,8 in sight) indicate the progestogen insensitive form of hyperplastic process and defines the necessity of the individualized treatment tactics with the gonadotropin releasing hormone agonists' application. In the women group of patients with simple endometrium hyperplasia without atypism 13,1% of patients of reproductive age and 18,5% of pre-menopausal age indicate the indicate the progestogen insensitive form of pathological process, which determines the necessity of the individualized treatment tactics.

Conclusion: Administration of the gonadotropin releasing hormone agonists with the aim of menostasis within the term of 6 months leads to the endometrium sensitivity to progestogen restoration, establishment of physiological correlation of receptors systems and the apoptosis and proliferation processes' balance which allows the pathogenetic aimed staged rational therapy of the endometrium hyperplastic processes among women of reproductive and pre-menopausal age.

Key words: endometrium hyperplastic processes, immunohistochemistry, endometrium receptor systems, ES-cells.