
РОЛЬ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

**Б.М. Шапиевский, Е.А. Павлова,
С.Э. Аракелов, И.М. Ордянец**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Нами проведена оценка клинико-морфологических особенностей гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в перименопаузе и выявлены молекулярные и клеточные патогенетические детерминанты возникновения заболевания. Представлена оценка эффективности иммуногистохимического исследования биомолекулярных маркеров пролиферации и апоптоза (Ki67, p27, p53 и cyclin E), а также рецепторного статуса эндометрия. Выявлена зависимость между содержанием маркеров и морфологической формой гиперпластического процесса.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пролиферация, апоптоз.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют одну из важных проблем гинекологии, актуальность которой составляет ряд аспектов. Во-первых, ГПЭ является фоном для развития злокачественной трансформации слизистой тела матки. Во-вторых, патогенез некоторых типов гиперплазии до настоящего времени остается поводом для дискуссий [2] и затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы лечения пациенток с данным заболеванием [3, 6].

В связи с этим перспективным направлением снижения частоты гипер- и неопластических процессов эндометрия является дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития этого заболевания и поиск молекулярно-генетических предикторов его развития, прогрессии в рак, а возможно, и создания таргетной терапии, направленной на профилактику раковой трансформации эндометрия [1, 4, 5].

Цель исследования: улучшить исходы лечения ГПЭ в перименопаузе на основании дифференцированного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

Материалы и методы. Обследованные нами 115 женщин перименопаузального возраста были ретроспективно разделены на группы в зависимости от морфологической характеристики эндометрия: 62 пациентки с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия; 25 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия; 28 пациенток с железисто-фиброзными и фиброзными полипами эндометрия.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, гинекологической и соматической заболеваемости.

Программа обследования предусматривала клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные исследования. Всем пациенткам проводилось оперативное лечение в объеме гистероскопия и отдельное выскабливание слизистой матки с последующим морфологическим исследованием соскобов. Кроме этого, у 50 пациенток с различными типами ГПЭ нами были проведены иммуногистохимические исследования с определением маркера апоптоза — белка p53, маркера

пролиферативной активности — протеина Ki-67, комплекса Cdk2 — cyclin E, белка p27 и рецепторов стероидных гормонов — эстрогена и прогестерона.

Система гистохимического счета включала в себя определение интенсивности окраски, оцениваемую от 0 до 3 баллов, и долю (%) окрашенных клеток, и представляла собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность иммуногистохимической реакции на белок Ki67 оценивали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток). Интенсивность реакции на белки p27 и cyclin E оценивали в баллах: 0 баллов — яркое окрашивание отсутствует; 1+ — слабо выраженное ядерное окрашивание, 2+ — умеренно выраженное ядерное окрашивание, 3+ — сильно выраженное ядерное окрашивание, — и в процентах (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток).

Результаты исследования. Клинико-статистическая характеристика обследованных пациенток подтверждает высокую частоту гинекологической и соматической заболеваемости пациенток всех групп, выявляя также особенности, характерные для пролиферативных процессов эндометрия.

Несмотря на то, что заболевания органов репродуктивной системы были выявлены более чем у половины всех обследованных женщин, больные с атипичской гиперплазией эндометрия достоверно чаще (в 4,9 раза) страдали заболеваниями молочной железы, чем пациентки с полипами эндометрия. Первичное и вторичное бесплодие среди пациенток этой групп также отмечалось достоверно чаще (32,0%). Более чем две трети пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (70,9%) страдали воспалительными заболеваниями гениталий, что достоверно выше, чем в других группах.

Значимо более высокая частота перенесенных гинекологических операций, в частности, тубэктомий (20,0%), аднексэктомий (28,0%), резекций яичника (40,0%) и молочной железы (20,0%), также наблюдалась у пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия.

Ультразвуковое сканирование органов малого таза выполнялось всем пациенткам. Совпадение данных УЗИ и гистологического исследования эндометрия отмечено в 76,5% случаев при гиперплазии эндометрия и в 93,8% случаев при полипах эндометрия. Однако методом выбора диагностики внутриматочной патологии у пациенток в период перименопаузы является гистероскопическое исследование.

Раздельное выскабливание слизистой матки под контролем гистероскопии проводилось всем пациенткам, поступившим в стационар как в плановом, так и в экстренном порядке. Совпадение данных гистероскопии и гистологического заключения отмечено в 84,9%.

Полученный материал из полости матки подвергался гистологическому исследованию.

Среди пациенток с гиперплазией эндометрия у 24 (38,7%) женщин была диагностирована железистая, а у 28 (45,2%) — железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Сочетание обеих форм гиперплазии было отмечено у 10 (16,1%) больных.

Атипическая гиперплазия эндометрия у большинства пациенток была представлена эндометриальной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести. Причем в подавляющем большинстве случаев выявлялась атипия I (56,0%) и II (36,0%) степени тяжести. Только у 2 (8,0%) пациенток была диагностирована ЭИН III.

Гистологическая картина у больных с эндометриальными полипами была следующей: 11 (39,3%) пациенток — с железисто-фиброзными полипами эндометрия, 10 (35,7%) — с железистыми и 7 (25,0%) — с фиброзными полипами эндометрия.

Иммуногистохимические исследования были проведены у 50 пациенток с различными типами гиперпластических процессов эндометрия.

После проведения комплекса иммуногистохимических исследований мы пришли к заключению, что у пациенток с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия отмечалась умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, в то время как при атипической гиперплазии эндометрия выявлена низкая экспрессия рецепторов, что предполагает низкую эффективность гормональной терапии у этой категории больных.

Анализ результатов исследования экспрессии проонкогенного белка Ki 67 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток эндометрия, находящихся в состоянии атипической, железистой и железисто-кистозной гиперплазии ($p < 0,05$), в то время как при полипах эндометрия этот показатель менее выражен.

Экспрессия антионкогенного белка p53 в железах и клетках стромы при атипической гиперплазии значительно ниже показателей в биоптатах эндометрия у пациенток с полипами, железистой и железисто-кистозной гиперплазией. Причем при железистой и железисто-кистозной гиперплазии отмечена некоторая компенсаторная активация апоптоза, заметно угасавшая при атипической гиперплазии эндометрия.

Анализ содержания белков, регулирующих клеточный цикл, указывает на снижение содержания ингибитора цикла p27 на фоне увеличения концентрации cyclin E, что особенно выражено у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия.

Проведенные иммуногистохимические исследования углубили наши представления о патогенезе ГПЭ; в частности, была установлена низкая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, высокая экспрессия проонкогенных и низкая экспрессия антионкогенных белков у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. Эти данные подтверждают высокий риск развития онкологической трансформации эндометрия и нецелесообразность проведения гормональной терапии у этой категории больных.

Выявленные иммуногистохимические маркеры развития ГПЭ позволяют прогнозировать развитие неопластических изменений и определяют необходимость проведения данного исследования.

Нами был предложен алгоритм обследования пациенток с гиперпластическими процессами в перименопаузе, в основе которого лежит верификация морфоло-

гического диагноза с использованием иммуногистохимических критериев: наличие/отсутствие экспрессии к рецепторам стероидных гормонов, белкам Ki 67, p 53, p 27 и cyclin E.

С нашей точки зрения, помимо общепризнанных классических патогенетических детерминант развития ГПЭ, одной из основных причин можно уверенно считать преобладание процессов пролиферации над апоптозом на фоне измененного рецепторного статуса эндометрия.

Попытка комплексно воздействовать на указанные патофизиологические механизмы, на наш взгляд, позволила существенно повысить эффективность лечения ГПЭ, снизить риск рецидива и прогрессирования процесса.

Обсуждение результатов. Таким образом, возможными молекулярными и клеточными патогенетическими детерминантами гиперпластических процессов эндометрия могут быть факторы пролиферации и апоптоза, что подтверждается достоверным повышением маркера пролиферации Ki67 с 9,3/4,2% (клетки эпителия/стромы) в биоптатах полипов эндометрия до 23,3/11,3% при атипической гиперплазии эндометрия, а также снижением маркера апоптоза p53 с 10,6/13,4% до 4,2/5,8% соответственно.

Дифференцированный подход к диагностике гиперпластических процессов эндометрия, основанный на иммуногистохимическом определении биомолекулярных маркеров (Ki67, p27, p53 и cyclin E), позволяет не только прогнозировать течение гиперпластического процесса, но и оценить эффективность проводимого лечения.

Возможная роль регуляторов клеточного цикла в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия подтверждается достоверным увеличением (в 1,4—1,8 раза) активирующего клеточный цикл белка cyclin E и снижением (в 1,3—4,3 раза) белка ингибитора клеточного цикла p27 в биоптатах пациенток с атипической гиперплазией эндометрия.

Разработанный комплекс клинико-лабораторных исследований (включая иммуногистохимические исследования) и лечебно-оздоровительных мероприятий позволяет выделить группы риска рецидивирования гиперпластических процессов и малигнизации эндометрия и своевременно подвергнуть пациенток перименопаузального возраста хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ashrafyan L.A., Kiselev V.* Modern possibilities of prevention and early diagnosis of pre-cancer and cancer of the reproductive organs // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — № 4. — P. 24—29.
- [2] *Davydov A., Kryzhanovskaya O.* Endometrial hyperplasia: conceptual issues of diagnosis and treatment // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. — 2009. — Vol. 8. — № 2. — P. 77—82.
- [3] *Dobrokhotova J.E., Yusupova R.O., Fayzulin L.Z. et al.* The state of the receptor apparatus of the endometrium and metabolism of estrogens in endometrial hyperplasia in the late reproductive period // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. — 2009. — Vol. 8. — № 3. — P. 52—57.

- [4] *Chernuha G.E.* Endometrial hyperplasia: prospects for development problems // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — № 4. — P. 11—15.
- [5] *Panova E.A., Totchiev G.F., Mayskova I.Y., Uzdenova A.I., Semyatov S.D.* Priority risk factors giperplaticeskih the endometrium // *Bulletin of Peoples' Friendship University. Ser. "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. — 2010. — № 6. — P. 261—265.
- [6] *Strizhakov A.N., Davydov A., Pashkov V.M. et al.* Benign disease of the uterus. — M: GEOTAR-Media, 2011. — P. 288.

MOLECULAR AND CELLULAR DETERMINANTS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

**B.M. Shapievsky, E.A. Pavlova,
S.E. Arakelov, I.M. Ordiyanc**

Department of obstetrics and gynaecology
Medical faculty

Peoples' Friendship University of Russia
Mikluho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198

We analyzed clinic morphological peculiarities of hyperplastic processes in endometrium of patients during menopausal period and educed molecular and cellular nosotropic determinants of illness; presented evaluation of efficiency of immunihistochemistry of biomolecular markers of proliferation and apoptosis (Ki67, p27, p53 и cyclin E), and also receptor status of endometrium. The author detected relationship between the contents of markers and morphological form of hyperplastic process.

Key words: endometrial hyperplasia, proliferation, apoptosis.