

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РЕЦЕПТОРЫ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В ЭНДОМЕТРИИ

И.И. Бабиченко

Кафедра патологической анатомии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

И.И. Фролова

Госпиталь для ветеранов войн № 2
Волгоградский проспект, 168, 109472 Москва, Россия

Обследовано 150 женщин с диагнозом простая гиперплазия эндометрия (ГЭ) (без атипии). По клиническому течению гиперпластических процессов в эндометрии пациентки были разделены на три группы: у 75 женщин (50%) отмечалось восстановление менструальной функции после тотального кюретажа (1-я группа); у 50 пациенток (33%) с гиперплазией после кюретажа и курса гормональной терапии препаратами прогестерона и синтетическими прогестинами (продолжительность от 3 до 6 месяцев) не было обнаружено повторной патологии эндометрия (2-я группа); у 25 женщин (17%) после кюретажа и терапии прогестагенами отмечалось двух- и трехкратное выявление гиперплазии эндометрия при биопсии на протяжении 2-5 лет наблюдений.

Иммуногистохимические исследования ГЭ выявили два типа экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов. Первый тип, который прежде всего был характерен для эндометрия средней и поздней стадии фазы пролиферации и отличался высоким уровнем содержания рецепторов к E_2 и П в эпителии желез и клетках стромы. Та же картина свойственна для ГЭ с хорошим эффектом от лечения прогестагенами. Второй тип распределения E_2 и П рецепторов наблюдался в препаратах больных с рецидивирующим течением ГЭ. Он отличался мозаичной картиной за счет обеднения, вплоть до полного отсутствия экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в ядрах отдельных желез и клеток стромы. Выявленные зоны без рецепторов к эстрогенам и прогестерону свидетельствуют о локальном нарушении регулирующей роли сигнальных путей половых стероидов и могут служить субстратом для формирования автономии ткани.

Клиническое течение гиперпластических процессов в железах эндометрия характеризуется большим разнообразием, рядом авторов описан феномен так называемой «спонтанной» гиперплазии эндометрия, при которой после тотального кюретажа происходит нормализация морфологического состояния эндометрия [4; 5; 6], некоторые виды железисто-кистозной гиперплазии хорошо поддаются лечению гестагенами. На другом полюсе находятся гиперплазии эндометрия, которые характеризуются стойким рецидивированием и злокачественной трансформацией железистых клеток [3]. Установлено, что нарушение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов является одним из ведущих и наиболее известных механизмов формирования ГЭ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о

том, что содержание рецепторов прогестерона и рецепторов эстрадиола в ткани эндометрия во многом определяет тяжесть ГЭ и возможность эффективного терапевтического воздействия. Однако результаты подавляющего большинства работ, посвященных данной проблеме, крайне противоречивы.

Поскольку эндометрий является высокоспециализированной тканью с особой биологически обусловленной чувствительностью к стероидным гормонам на протяжении нормального менструального цикла, а также при формировании гиперпластических процессов, в его эпителиальных клетках должна наблюдаться различная степень экспрессии рецепторов к эстрогенам (E_2) и прогестерону (П).

Целью настоящего исследования явилась оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону при гиперпластических процессах в эндометрии с различным клиническим течением.

Материал и методы исследования.

Исследования проводились на базе гинекологического отделения Госпиталя для ветеранов войн № 2 г. Москвы. Материалом для исследования служили соскобы из полости матки. Клинически было обследовано 150 женщин с диагнозом простая гиперплазия эндометрия (без атипии) в возрасте от 41 до 56 лет, средний возраст 46 ± 7 лет. Длительность наблюдения была не менее двух лет, максимальная — 5 лет. Гистологический материал исследовали иммуногистохимическим методом [1]. Для иммуногистохимического исследования эндометрия в качестве первичных иммунных сывороток использовали: 1) мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (Dako corporation, USA); 2) мышинные моноклональные антитела к рецепторам к прогестерону (Dako corporation, USA). На каждом стекле один срез (контрольный) обрабатывали неиммунной мышинной сывороткой (Dako corporation, USA).

При постановке иммуногистохимической реакции использовали универсальный DAKO LSAB + kit, пероксидазный (DAKO corporation, USA). Анализ окрашенных пероксидазным методом ядер осуществляли при увеличении окуляра 40х. Для каждого случая подсчитывали по 500 ядер в эпителиальных клетках и в клетках стромы эндометрия. Среднюю интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали по 3 бальной шкале на 100 клеток: 0 — отсутствие реакции, 1 — умеренная реакция, 2 — сильная реакция.

Результаты исследования и их обсуждение.

По клиническому течению гиперпластических процессов в эндометрии пациентки были разделены на три группы: у 75 женщин (50%) отмечалось восстановление менструальной функции после тотального кюретажа (1-я группа). Проведенная на 18-23-й день после тотального кюретажа биопсия выявила в эндометрии морфологическую картину фазы секреции у 31 пациентки, атрофию эндометрия — в 43 наблюдениях. У 50 пациенток (33%) с простой гиперплазией после кюретажа и курса гормональной терапии препаратами прогестерона и синтетическими прогестинами (продолжительность от 3 до 6 месяцев) не было обнаружено повторной патологии эндометрия (2-я группа).

У 25 женщин (17%) после кюретажа и терапии прогестагенами отмечалось двух- и трехкратное выявление гиперплазии эндометрия при биопсии на протяжении 2-5 лет наблюдений. В ходе последующих наблюдений у 2 женщин отмечено прогрессирование процесса до развития комплексной гиперплазии и комплексной атипической гиперплазии эндометрия (3-я группа).

При иммуногистохимических исследованиях соскобов эндометрия женщин с простой гиперплазией (ГЭ) было выявлено два типа экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

Первый тип был подобен средней и поздней стадий фазы пролиферации и характеризовался высоким уровнем экспрессии рецепторов к Э_2 и П в эпителии всех желез (150-200 баллов), а также клетках стромы. Подобная картина была свойственна для пациенток простой гиперплазии с хорошим эффектом от лечения (1-я и 2-я группы).

Второй тип экспрессии рецепторов к Э_2 и П был выявлен нами на гистологических препаратах больных с рецидивирующим течением простой ГЭ (3-я группа). Он характеризовался мозаичной картиной экспрессии ядерных рецепторов. При этом в 60-70% желез отмечена высокая степень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, характерная для средней и поздней стадий фазы пролиферации (150-200 баллов). В другой части ядер эпителиальных клеток желез экспрессия рецепторов была низкой, либо полностью отсутствовала (10-50 баллов).

Выявленные зоны снижения экспрессии рецепторов к Э_2 и П в железах эндометрия свидетельствуют о нарушении регулирующей функции в них половых стероидов.

В клетках стромы у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ подобных закономерностей в экспрессии рецепторов к стероидным гормонам выявить не удалось.

Эффективность гормональных методов лечения в гинекологии во многом зависит от уровня экспрессии в клетках эндометрия рецепторов к стероидным гормонам.

В нашем исследовании удалось провести дифференцированный анализ экспрессии стероидных гормонов в клетках желез у больных ГЭ.

ГЭ является наиболее частой патологией эндометрия, особенно в периоде перименопаузы. Среди женщин, обследованных по поводу маточного кровотечения, доля больных ГЭ составляет от 9,8% до 17% против 2,5% — 4,7% гиперплазии эндометрия с явлениями атипии клеток [3].

В ходе проведенного исследования выявлено два типа экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов. Первый тип, который, прежде всего, был характерен для эндометрия средней и поздней стадии фазы пролиферации и отличался высоким уровнем содержания как рецепторов к Э_2 , так и П в эпителии всех желез, а также в клетках стромы. Та же картина свойственна для ГЭ с хорошим эффектом от проводимого лечения.

Наличие полноценного рецепторного аппарата в гиперплазированной ткани способствует хорошему ответу на экзогенное гормональное воздействие, чему мы нашли подтверждение в ходе наблюдения за клиническим течением заболевания (отсутствие рецидивов заболевания).

Полученные данные свидетельствуют об оправданном использовании при этом варианте ГЭ прогестагенов во второй половине менструального цикла, что позволяет ожидать необходимый клинико-морфологический эффект уже через 3 месяца лечения в большинстве наблюдений.

Второй тип распределения рецепторов к Э_2 и П наблюдался в препаратах больных с рецидивирующим течением ГЭ. Он отличался мозаичной картиной за счет обеднения, вплоть до полного опустошения ядер эпителия отдельных желез и клеток стромы в отношении окрашивания, что указывает на снижение экспрессии рецепторов.

Выявленные зоны отсутствия рецепторов эстрогенов и прогестерона свидетельствуют о нарушении здесь сигнальных путей половых стероидов, что может послужить субстратом для формирования автономии ткани. Клиническим проявлением подобного процесса является резистентность эндометрия к гормональной терапии, которая выражается в рецидивировании и возможном прогрессировании ГЭ.

Этот факт свидетельствует в пользу необходимости максимального подавления пролиферативной активности в эндометриальной ткани, поэтому в лечебной такти-

ке предпочтение следует отдавать агонистам гонадотропин релизинг гормона, для которых, помимо антигормональных эффектов, доказано также ингибирующее действие в отношении рецепторов эпидермального фактора роста [2].

Таким образом, проведенное исследование позволило определить дополнительные, патогенетически обоснованные диагностические критерии в отношении форм ГЭ с тенденцией к рецидивам и прогрессированию. Представляется, что своевременная диагностика различных вариантов ГЭ благодаря оценке экспрессии Э₂ и П рецепторов будет способствовать индивидуализации и оптимизации лечебной тактики больных с данной патологией эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин // Архив патологии. — 1999. — Т. 61. — № 1. — С. 48-50.
2. Сметник В.П., Кушлинский Н.Е., Чернуха Г.Е. и др. Рецепторы эпидермального фактора роста при аденоматозной гиперплазии эндометрия и влияние терапии агонистами гонадотропин-релизинг гормона // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 43-47.
3. Anastasiadis P.G., Skaphida P.G., Koutlaki N.G. et al. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding // Eur. J. Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 21. — № 2. — P. 131-134.
4. Lindahl B., Ferno M., Norgren A. et al. Spontaneous endometrial hyperplasia // Anticancer Res. — 1991. — Vol. 11. — № 5. — P. 1875-1877.
5. Lindahl B., Willen R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A 5-year follow-up of 82 patients after high-dose gestagen treatment // Anticancer Res. — 1994. — Vol. 14. — № 6B. — P. 2831-2834.
6. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study: Endometrial Hyperplasia Study Group // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1997. — Vol. 23. — № 3. — P. 223-230.

STEROID GORMONS RECEPTORS AND ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

I.I. Babichenko

Department of Pathological Anatomy
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

I.I. Frolova

Hospital of the Veterans of Wars № 2, Moscow
Volgogradsky av., 168, 109472 Moscow, Russia

The endometrial hyperplastic processes is characterized by major variety of clinical currents. Main feature of "spontaneous endometrial hyperplasia" is complete normalization after total curettage; there is also proof hyperplasia with recurring. The purpose of present research was to

carry out clinical and morphological correlations between various types of endometrial hyperplasia and expression estrogens (ERs) and progesterone (PR) receptors.

We performed analysis of 150 patients with histologically documented simple endometrial hyperplasia without atypia: 75 women (50 %) had spontaneous recover after total curettage, at 50 (33 %) patients endometrium get well after gestagen treatment and in 25 (17 %) cases persistent recurring of hyperplasic processes was observed during 2-5 years.

Immunohistochemical research have shown, that ERs and PR was intensive expressed in nuclei of all glandular epithelium and cells of stroma at sections with spontaneous or treated simple hyperplasia with recovering. The intensity of reaction corresponded to middle and late stages of proliferation phase in normal endometrium. ERs and PR expression had mosaic picture in samples of recurring hyperplasia: about 2/3 of glands highly expressed ERs and PR in the nuclei of glands, while others, had weak reaction.

Thus expression of the ERs and PR in nuclei of glandular cells in endometrium at simple hyperplasia, allows predicting the subsequent recurring.