



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ

УДК 616-091

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

М.А. Клещёв¹
М.Ю. Смирнова²

¹Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии
СЗО РАМН

²Санкт-Петербургский
государственный
университет

e-mail: makleshchov@mail.ru

На основании морфологического и иммуногистохимического исследования показано, что железистая гиперплазия эндометрия в разные возрастные периоды имеет общие молекулярно-биологические характеристики. Миома матки и аденомиоз не влияют на экспрессию рецепторов половых стероидных гормонов и выраженность пролиферации при железистой гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: железистая гиперплазия эндометрия, возрастные особенности, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, пролиферация.

Актуальность изучения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) продиктована большой их распространённостью в популяции (составляют 15-40% в структуре гинекологической патологии) и онкологической настороженностью [1,2]. Особенно актуальной проблема становится в отношении женщин пременопаузального возраста [3, 4]. Гормонзависимость (ГПЭ) не вызывает сомнений; основным патогенетическим механизмом ГПЭ является ановуляция и гиперэстрогения [5]. При ГПЭ у женщин различного возраста наблюдаются нарушения рецепции половых стероидных гормонов [6]. Однако морфологические и молекулярно-биологические особенности ГПЭ у женщин разных возрастных групп остаются малоизученными.

Цель работы состояла в изучении морфологических и молекулярно-биологических особенностей гиперпластических процессов в эндометрии у женщин разных возрастных групп.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования выбраны образцы эндометрия больных с гистологически подтвержденным диагнозом доброкачественной железистой гиперплазии эндометрия без атипии. Критериями исключения из исследования явились: беременность, лактация; гормональная терапия в последние 6 месяцев перед операцией; рецидивирующая гиперплазия эндометрия; признаки карциномы эндометрия; острый эндометрит. Были сформированы следующие возрастные группы: больные в возрасте от 18 до 30 лет (n=11), от 31 до 40 лет (n=10), от 41 до 44 лет (n=10), от 45 до 50 лет (n=10), от 51 до 65 лет (n=11). Сопутствующая гинекологическая патология представлена в таблице. Сравнимые группы достоверно не различались между собой по частоте встречаемости НГЭ, аденомиоза, фолликулярных кист яичников. Миома матки достоверно реже встречалась у больных 18-30 лет, чем у больных 45-50 лет.

Ткань эндометрия исследовали с помощью обзорной гистологической окраски гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическим (ИГХ) методом на парафиновых срезах (толщина 5-7 мкм) выявляли чувствительность эндометрия к эстрогенам (ER) и



прогестерону (PR) с использованием антител к ER (Clone 6F11; 1:30, Dako, Дания) и PR (Clone PgR 636 ;1:50, Dako, Дания). Пролиферативная активность клеток оценивалась по экспрессии протеина Ki-67 (Clone Ki-67;1:50, Dako). Применяли систему визуализации Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako), содержащую биотинилированные козы антикроличьи и антимышьи антитела, стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена и 3,3'-диаминобензидин. ИГХ-реакцию проводили по стандартному одноэтапному протоколу с демаскировкой антигена. Применялись соответствующие позитивные и негативные контроли.

Таблица 1

Частота сопутствующих гиперпластических заболеваний органов репродуктивной системы у больных исследуемых групп

Возрастная группа Заболевание	18-30 n=11		31-40 n=10		41-44 n=10		45-50 n=10		51-65 n=11	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НГЭ	2	18,2	2	20	1	10	1	10	0	0
Миома матки	0	0*	0	0	2	20	4*	40	2	18,2
Аденомиоз	1	9,1	3	30	5	50	5	50	5	45,5
Фолликулярные кисты яичников	3	27,3	1	10	1	10	0	0	1	9,1

Примечание: $p < 0,05$ (по двустороннему точному критерию Фишера).

Количественную оценку результатов ИГХ-реакции проводили на микрофотографиях. Экспрессию Ki-67, ER, PR определяли отдельно в двух гистогенетических структурах эндометрия – в эпителии желез и в строме эндометрия методом Histochemical Score (в модификации McCartey, 1986) с контролем системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов описательной статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли непараметрические тесты – критерий Манна-Уитни (при сравнении 2 независимых выборок) и ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест (при сравнении 2 независимых выборок). При сравнении частотных величин использовали χ^2 -критерий и точный критерий Фишера. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы статистического анализа Statistica for Windows, 6.0.

Результаты исследования.

Морфологическая характеристика гиперплазированного эндометрия.

Во всех случаях гистологическая характеристика эндометрия соответствовала простой гиперплазии эндометрия без атипии.

Пролиферативная активность эпителия желёз варьировала от слабой до выраженной (табл.2).

При этом отмечено, что у женщин старше 45 лет слабая степень активности не встречена вообще (однако частоты встречаемости разных степеней активности пролиферации достоверно не различались в сравниваемых возрастных группах).

Связи между выраженностью пролиферативной активности и возрастом не было выявлено.

В большинстве случаев отмечена кистозная трансформация желёз той или иной степени выраженности (табл.3), однако различия частот встречаемости этой морфологической особенности в сравниваемых возрастных группах недостоверны.



Таблица 2

**Выраженность пролиферативной активности при гиперплазии эндометрия
у женщин разных возрастных групп**

Возрастная группа	18-30		31-40		41-44		45-50		51-65	
	n=11		n=10		n=10		n=10		n=11	
Выраженность пролиферативной активности	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабая	1	9,1	2	20	2	20	0	0	0	0
Умеренная	4	36,4	3	30	5	50	4	40	7	63,6
Выраженная	6	54,5	5	50	3	30	6	60	4	36,4

Отмечается, однако, что в группе больных 41-44 лет кистозная трансформация встречается реже всего (70 %), что, вероятно, может отражать особенности нейро-эндокринной регуляции в виде снижения числа овуляторных циклов в этом возрастном периоде (кистозная трансформация желёз соответствует «покоящейся форме» гиперплазии эндометрия [7]). Выраженная кистозная трансформация отмечена только в одном случае – в группе больных 18-30 лет. Выраженность кистозной трансформации не зависела от возраста.

Таблица 3

**Выраженность кистозной трансформации желёз при гиперплазии эндометрия
у женщин разных возрастных групп**

Возрастная группа	18-30		31-40		41-44		45-50		51-65	
	n=11		n=10		n=10		n=10		n=11	
Степень кистозной трансформации желёз	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствует	1	9,1	1	10	3	30	1	10	0	0
Слабая	4	36,4	6	60	3	30	5	50	6	54,5
Умеренная	5	45,5	3	30	4	40	4	40	5	45,5
Выраженная	1	9,1	0	0	0	0	0	0	0	0

Экспрессия сигнальных молекул в гиперплазированном эндометрии.

При сравнении экспрессии ER, PR и маркера пролиферации Ki67 в железах и в строме эндометрия выявлены различия в экспрессии рецепторов прогестерона в строме в возрастных группах 18-30 лет и 45-50 лет, а также прогестероновых рецепторов в железах и в строме у женщин в возрасте 41-44 и 45-50 лет (табл. 4).

Отмечается тенденция к большей экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki67 у больных 41-44 лет, что соответствует наблюдаемой в этой возрастной группе наибольшей активности гиперпластического процесса.

Выявленные различия становятся ещё более чёткими при сопоставлении общей группы больных репродуктивного возраста и старшей возрастной группы (табл. 5).

Отмечается снижение экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона в эндометрии женщин старшей возрастной группы, при этом различия в отношении рецепторов прогестерона как в железах, так и в строме являются достоверными. Это наблюдение соответствует представлениям о развитии относительной гиперэстрогении у женщин старше 45 лет. Однако по экспрессии маркера пролиферации Ki67, а также по выраженности пролиферативной активности и кистозной трансформации группы больных репродуктивного возраста и старшей возрастной группы достоверно не различались.



Таблица 4

Экспрессия изучаемых маркеров в железах и стромах эндометрия у женщин разных возрастных групп

Возрастная группа Экспрессия маркеров	18-30	31-40	41-44	45-50	51-65
ER жел., M±m	149,1±11,9	159,5±12,5	146,5±12,5	134,5±12,5	130,0±11,9
ER строма, M±m	102,7±10,6	110,5±11,1	109,0±11,1	78,5±11,1	100,0±10,6
PR жел., M±m	164,5±12,9	163,5±13,6	166,5±13,6*	127,5±13,6*	136,8±12,9
PR строма, M±m	112,3±9,0**	106,0±9,5	123,5±9,5\$	87,0±9,5**,\$	101,8±9,0
Ki67 жел., M±m	64,1±11,0	70,0±11,6	84,5±11,6	71,5±11,6	63,2±11,0
Ki67 строма, M±m	25,0±7,4	37,0±7,8	36,5±7,8	35,5±7,8	25,0±7,4

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$, \$ $p < 0,05$ (по тесту Манна-Уитни); жел. – экспрессия в железах, строма – экспрессия в стромах эндометрия.

В целом по исследованному материалу связи экспрессии изучаемых маркеров с возрастом больных, а также с выраженностью пролиферативной активности выявлено не было.

Выявлена слабая отрицательная корреляция между экспрессией Ki67 в железах и кистозной трансформацией желёз ($R = -0,34$, $p < 0,05$) и между экспрессией Ki67 в стромах эндометрия и кистозной трансформацией желёз ($R = -0,28$, $p < 0,05$), что отражает взгляд на кистозную трансформацию как черту покоящейся формы гиперплазии эндометрия. Эта закономерность особенно чётко выражена в группе больных 41-44 лет ($R = -0,66$, $p < 0,05$ в железах и $R = -0,70$, $p < 0,05$ в стромах).

Таблица 5

Экспрессия изучаемых маркеров при гиперплазии эндометрия у репродуктивного возраста и старшей возрастной группы

Возрастная группа Экспрессия маркеров	Репродуктивный возраст	Старшая возрастная группа
ER жел., M±m	151,6±6,6	132,1±8,9
ER строма, M±m	107,3±6,5	89,8±7,3
PR жел., M±m	164,8±7,1*	132,4±9,8*
PR строма, M±m	113,9±5,9**	94,8±5,5**
Ki67 жел., M±m	72,6±7,7	67,1±5,1
Ki67 строма, M±m	32,6±4,8	30,0±4,4

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$ (по тесту манна-Уитни); жел. – экспрессия в железах, строма – экспрессия в стромах эндометрия.

В группе больных 18-30 лет выявлено также, что экспрессия PR в стромах эндометрия связана положительной корреляционной связью средней силы с выраженностью кистозной трансформации желёз ($R = 0,68$, $p < 0,05$).

В группах больных 31-40 лет, 45-50 и 51-65 лет связи между экспрессией изучаемых маркеров и степенью пролиферативной активности и кистозной трансформации выявлено не было.



Влияние сопутствующих гиперпластических процессов матки на экспрессию изучаемых маркеров.

При сравнении экспрессии изучаемых маркеров в эндометрии женщин, страдающих аденомиозом и без аденомиоза, не было выявлено достоверных различий (табл. 6).

Таблица 6

Экспрессия изучаемых маркеров при простой гиперплазии эндометрия без атипии в сочетании с аденомиозом

Клиническая группа Экспрессия маркеров	Больные с сопутствующим аденомиозом	Больные без аденомиоза
ER жел., $M \pm m$	139,2 $\pm$ 9,7	146,4 $\pm$ 6,6
ER строма, $M \pm m$	90,8 $\pm$ 9,7	105,6 $\pm$ 5,3
PR жел., $M \pm m$	138,7 $\pm$ 12,5	159,2 $\pm$ 6,3
PR строма, $M \pm m$	94,7 $\pm$ 7,6	112,7 $\pm$ 5,0
Ki67 жел., $M \pm m$	66,1 $\pm$ 7,7	72,9 $\pm$ 6,5
Ki67 строма, $M \pm m$	29,2 $\pm$ 4,5	32,9 $\pm$ 4,7

Примечание: жел. – экспрессия в железах, строма – экспрессия в строме эндометрия.

Наличие миомы матки как сопутствующего заболевания также не влияло на экспрессию изучаемых маркеров в эндометрии (табл. 7).

Таблица 7

Экспрессия изучаемых маркеров при простой гиперплазии эндометрия без атипии в сочетании с миомой матки

Клиническая группа Экспрессия маркеров	Больные с сопутствующей миомой матки	Больные без миомы матки
ER жел., $M \pm m$	131,3 $\pm$ 20,2	145,0 $\pm$ 5,4
ER строма, $M \pm m$	87,5 $\pm$ 11,6	101,2 $\pm$ 5,4
PR жел., $M \pm m$	129,4 $\pm$ 19,4	155,5 $\pm$ 6,4
PR строма, $M \pm m$	98,1 $\pm$ 11,1	107,4 $\pm$ 4,8
Ki67 жел., $M \pm m$	73,1 $\pm$ 14,8	70,1 $\pm$ 5,4
Ki67 строма, $M \pm m$	31,9 $\pm$ 10,6	31,5 $\pm$ 3,6

Примечание: жел – экспрессия в железах, строма – экспрессия в строме эндометрия.

Таким образом, железистая гиперплазия эндометрия в разные возрастные периоды имеет общие молекулярные характеристики: рецепторный статус и показатели пролиферативной активности клеток, что свидетельствует об универсальности ее патогенеза.

В то же время, отмечаются некоторые возрастные особенности железистой гиперплазии эндометрия в виде снижения экспрессии рецепторов прогестерона как в железах, так и в строме эндометрия женщин старшей возрастной группы. Сопутствующие гиперпластические процессы матки не влияют на рецепторный статус эндометрия.

Железистая гиперплазия эндометрия с выраженным кистообразованием характеризуется снижением пролиферации, что подтверждается снижением экспрессии Ki-67 в железах и строме эндометрия.



Литература

1. Бурлев, В.А. Микрососуды эндометрия у больных с гиперплазией и аденокарциномой / В.А. Бурлев, С.Э. Саркисов, Н.А. Ильясова, Е.Д. Дубинская, А.В. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2008. – №4. – С.10-16.
2. Сидорова, И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, С.В. Закаблукова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №4. – С.57-60.
3. Кузнецова, И.В. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в пременопаузе: клинико-морфологические параллели / И.В. Кузнецова, О.А. Могиревская, Р.А. Вельхьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №3. – С. 30-33.
4. Ожиганова, И.Н. Неопухолевая патология эндометрия. Ч.2 (рабочие стандарты патологоанатомического исследования) / И.Н. Ожиганова // Библиотека патологоанатома. Науч.-практ. журн. – 2007.-Вып. 82. – 56 с.
5. Салов, И.А. Современные представления об этиологических факторах и факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия. Сообщение 1. Оценка эпидемиологической ситуации. Классификация гиперпластических процессов эндометрия. Патоморфологическая характеристика, взаимосвязь с онкогинекологическими заболеваниями / И.А. Салов, Н.П. Чеснокова, В.В. Курникова // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1. – С.37-40.
6. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей/ В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – Изд. 3-е. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.
7. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки/ О.К. Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 2000. – 224 с.

AGE FEATURES OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

M.A.Kleshchov¹

M.Yu.Smirnova²

**¹St. Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology
N-WB of the RAMS**

**²Saint-Petersburg
State
University**

e-mail: makleshchov@mail.ru

Based on morphological and immunohistochemical studies demonstrated simple endometrial hyperplasia without atypia in different age periods has a general biological characteristics. Uterine fibroids and adenomyosis does not affect the expression of receptors of sex steroid hormones and cell proliferation in the simple endometrial hyperplasia without atypia.

Key words: simple endometrial hyperplasia without atypia, age dependent proliferation and expression the estrogen and progesterone receptors.