



**ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И
МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ОСНОВАНИИ
ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ
ЭНДОМЕТРИЯ**

Тян Т.В., Алиева Д.А.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

✓ **Резюме**

Изучены спектр гистологической картины эндометрия, а также некоторые маркеры пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия у пациенток с гиперплазией эндометрия и маточными кровотечениями в постменопаузе. Проведен подбор терапии исходя из соматического и генитального статуса, результатов гистологического и иммуногистохимического исследования соскоба полости матки. Эффективность терапии оценивалась по прекращению кровянистых выделений, нормализации гематологических показателей, а также по улучшению общего самочувствия женщины.

Ключевые слова: Гиперплазия эндометрия, гистология эндометрия, маточное кровотечение в постменопаузе, иммуногистохимические маркеры - CD138, p53, Ki67, подбор терапии.

**APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL
HYPERPLASIA AND UTERINE BLEEDING IN POSTMENOPAUSE BASED ON
THE ASSESSMENT OF THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ENDOMETRIAL
CELL POPULATIONS**

T.V. Tyan., D.A. Alieva

Republican Specialized Scientific and Practical medical center of obstetrics and gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

✓ **Resume**

The spectrum of the histological picture of the endometrium, as well as some markers of the proliferative activity of endometrial cell populations in postmenopausal patients with endometrial hyperplasia and uterine bleeding, were studied. The selection of therapy was carried out based on the somatic and genital status, the results of histological and immunohistochemical studies of the scraping of the uterine cavity. The effectiveness of therapy was assessed by the cessation of bleeding, normalization of hematological parameters, as well as by improving the general well-being of the woman.

Key words: Endometrial hyperplasia, endometrial histology, postmenopausal uterine bleeding, immunohistochemical markers - CD138, p53, Ki67, selection of therapy.

**POSTMENOPAUSA DAVRIDA ENDOMETRIY GIPERPLAZIYASI VA
BACHADONDAN QON KETISHI BILAN ASORATLANGAN BEMORLARNI
ENDOMETRIYAL JAYRALAR POPULYATSIYASINING PROLIFERATIV FAOLLIGINI
BAHOLASHGA ASOSLANGAN YONDASHUVLAR**

Тян Т.В., Алиева Д.А.

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy markazi, Toshkent,
O'zbekiston

✓ **Rezyume**

Endometriyning gistologik rasmining spektri, shuningdek, endometriyal giperplaziya va bachadondan qon ketishi bo'lgan postmenopoz davridagi bemorlarda endometriyal hujayralar populyatsiyasining proliferativ faolligining ba'zi belgilari o'rganildi. Terapiyani tanlash somatik va genital holat, bachadon bo'shlig'ini qirish gistologik va immunogistokimyoviy tadqiqotlari natijalari asosida amalga oshirildi. Terapiyaning samaradorligi qon ketishini to'xtatish, gematologik ko'rsatkichlarni normallashtirish, shuningdek, ayolning umumiy ahvolini yaxshilash orqali baholandi.

Kalit so'zlar: Endometriyal giperplaziya, endometriyal gistologiya, postmenopozal bachadondan qon ketish, immunohistokimyoviy markerlar - CD138, p53, Ki67, terapiya tanlash.

Актуальность

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) - это патология матки и ее слизистой, представляющая собой спектр морфологических изменений эндометрия. Она характеризуется преимущественно увеличением соотношения эндометриальных желез и стромы по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием.

Клиническое значение ГЭ заключается в связанном с ним риске прогрессирования в эндометриоидный рак эндометрия, а "атипичные" формы ГЭ рассматриваются как предраковые поражения. Существующие гистологические классификации патологии эндометрия характеризуются широкой и различной степенью диагностической воспроизводимости, и, как следствие, ведение пациентов остается крайне затруднительным. Необходимо отметить, что классификация ВОЗ имеет низкий уровень воспроизводимости диагнозов [5, 8, 10].

Это связано с отсутствием четких объективных критериев структурных изменений эндометрия и ядерной атипии. Опубликовано несколько отчетов, по экспертной оценке, одних и тех же образцов эндометрия разными специалистами. В исследовании 2006 года Gynecologic Oncology Group, посвященном воспроизводимости диагноза «атипическая гиперплазия», экспертная группа из 3 патоморфологов единогласно поставила диагноз «атипическая гиперплазия» только для 15% образцов [10]. Несмотря на появление новых технологий в ведении больных с аномальными маточными кровотечениями вопросы лечения остаются одними из наиболее актуальных вопросов гинекологии и еще далеки от окончательного решения. Это обусловлено, прежде всего, сложным и неоднородным пато- и морфогенезом заболевания, а также возможностью малигнизации, требующих радикальных гинекологических операций [1,3,4]. Само оперативное вмешательство сопровождается риском различных серьезных осложнений для организма [6, 7]. Патогенетическая терапия, либо возможность временного наблюдения, в большинстве наблюдений может минимизировать частоту хирургического вмешательства. Исследования последних лет убедительно доказывают то, что необходимо дифференцировано подходить к выбору лечения для каждой конкретной пациентки [2,9].

Целью исследования явилась выработка тактики ведения пациенток с гипертрофией эндометрия и маточными кровотечениями в постменопаузальном периоде жизни.

Материал и методы

В исследование включены клиничко-лабораторные результаты 32 пациенток в периоде постменопаузы, обратившихся в научно-консультативную поликлинику и гинекологическое отделение РСНПМЦ АиГ с жалобами на маточные кровотечения.

Всем пациенткам после предварительного обследования проведено выскабливание полости матки под контролем гистероскопа. Образцы соскобов эндометрия, использованные в исследовании сразу после выскабливания, помещали в 10% формалин.

Необходимым условием для проведения диагностического выскабливания явилось получение пациенткой антибактериальной, противовоспалительной, антигистаминной терапии. Соскоб подвергался гистологическому и иммуногистохимическому исследованию.

Для исследования функции идентифицированных белков нами выбраны антитела CD138, p53, Ki67. Срезы были оценены в соответствии с интенсивностью окрашивания плазматических клеток следующим образом: 0 для отсутствия положительных клетки, низкая: от 1 % до 20 %

положительных клеток, средняя: от 21 % до 50 %, высокая от 51 % до 100 % положительных клеток. Статистическую обработку фактического материала и графические изображения проводились на компьютере Pentium-IV.

Результат и обсуждения

В исследование включены образцы эндометрия 32 пациенток с маточным кровотечением в периоде постменопаузы с морфологически подтвержденными диагнозами:

1. простая гиперплазия эндометрия, n=20;
2. атипичная гиперплазия эндометрия, n=12.

Иммуногистохимическое исследование рецептора CD138 у пациенток с простой гиперплазией эндометрия (диаграмма 1) выявило отрицательную - менее 10% реакцию у 5(25%) больных. У каждой третьей 6(30,0%) пациентки - от 10 до 20% - низкую позитивную реакцию. У 7(35,0%) пациенток верифицирована средняя и у каждой десятой - 2(10,0%) - высокая позитивная реакция (диаграмма 1, рис. 2).

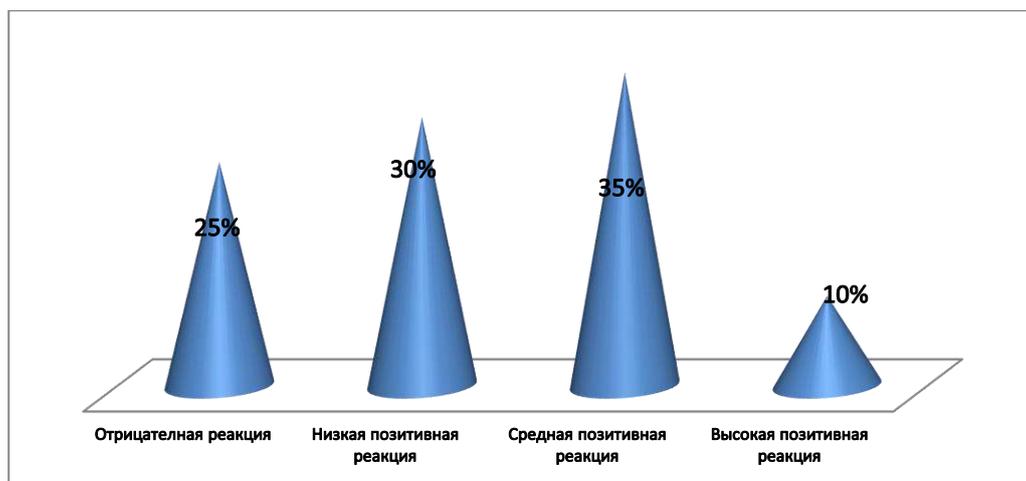


Диаграмма: 1. Иммуногистохимический результат изучения белка CD138 у пациенток при простой форме гиперплазии эндометрия.



Рисунок. 1. Гистологическое исследование: Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксилин эозин. Об 10х ок10.



Рисунок 2. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. Иммуногистохимия белка CD-138, низкая экспрессия. Об 10х ок10.

Иммуногистохимическое исследование маркера Ki67 пролиферативного роста клеток представлено на диаграмме 2. Как видно из диаграммы у 4(20,0%) пациенток с гиперплазией эндометрия выявлена отрицательная реакция, а у большинства пациенток - 15(75,0%) низкая позитивная реакция данного онкобелка. Средняя позитивная реакция верифицирована только у

1 пациентки, что составило 5,0%. При этом ни у одной из обследованных в соскобе из полости матки не обнаружено высокой позитивной реакции (диаграмма 2, рис. 3,4).



Диаграмма 2. Иммуногистохимический результат маркера Ki67 у пациенток при простой форме гиперплазии эндометрия



Рисунок 3. Гистологическое исследование. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксилин эозин об 10х ок10.



Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. маркер Ki67, низкая экспрессия. Об 10х ок10.

Иммуногистохимическое исследование белка p53 (диаграмма 3) у пациенток с простой гиперплазией эндометрия показало негативную реакцию у 12(60%), низкую позитивную реакцию у каждой третьей 7(35%), и только у 1(5%) среднюю позитивную реакцию белка p53. Ни у одной из пациенток с простой гиперплазией нами не верифицирована высокая позитивная реакция белка p53 (диаграмма 3, рис. 5,6).

Диаграмма 3. Иммуногистохимические результаты клеточного опухолевого антигена p53 у пациенток с простой гиперплазией эндометрия

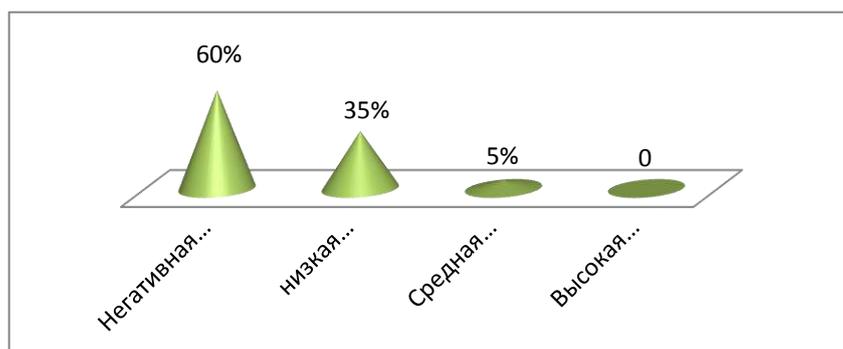




Рисунок 5. Гистологические исследование. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксилин эозин об 10x ок10.

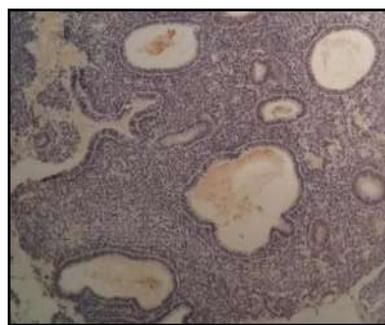


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование клеточного опухолевого антигена p53. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. Низкая позитивная экспрессия. Об 10x ок10.

При исследовании соскобов полости матки у 12 пациенток (диаграмма 4) при атипичической гиперплазии эндометрия выявлено, что у только у одной пациентки - 1(8,3%) имела место отрицательная экспрессия антитела CD138. Поровну отмечено количество больных с низкой 3(25,0%) и высокой позитивной экспрессией антитела CD138- 3(25,0%). У наибольшего количества пациенток – 5(41,7%) наблюдалась средняя экспрессия антитела CD138 (диаграмма 4, рис. 7, 8).

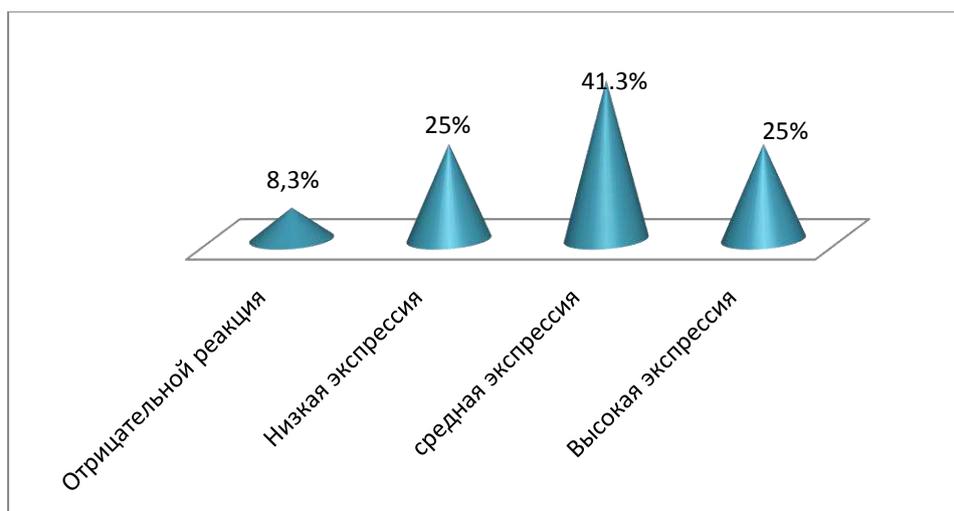


Диаграмма 4. Результаты изучения иммуногистохимических результатов экспрессии антитела CD138 при атипичической форме гиперплазии эндометрия

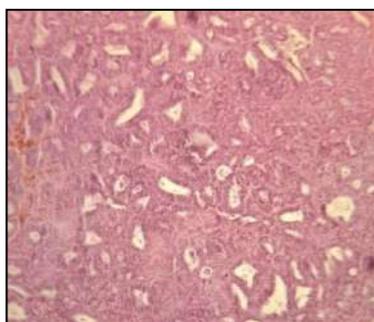


Рисунок 7. Гистологические исследование. Атипичическая гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксилин эозин об 10x ок10

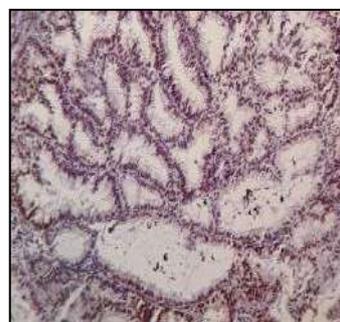


Рисунок 8. Иммуногистохимическое исследование антитела CD138 при атипичической гиперплазии эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. Средняя позитивная экспрессия. Об 10x ок10.

При исследовании экспрессии маркера Ki67 в соскобе эндометрия с атипической гиперплазией эндометрия (диаграмма 5) выявлено, что у половины пациенток – у 6(50%) отмечена средняя позитивная реакция. У каждой четвертой - 3(25%) пациентки верифицировано наличие низкой экспрессии маркера Ki67 и столько же высокой – 3(25%) (диаграмма 5, рис. 9,10).

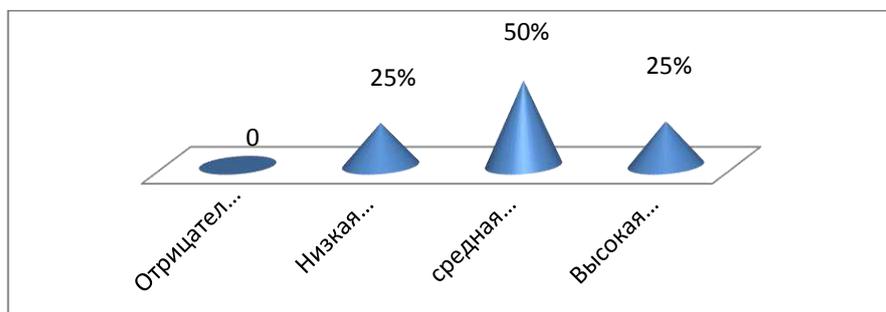


Диаграмма 5. Результаты иммуногистохимического исследования маркера Ki67 при атипической форме гиперплазии эндометрия

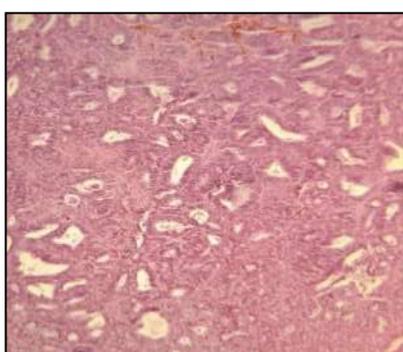


Рисунок 9. Гистологические исследование. Атипическая гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксин эозин об 10x ок10

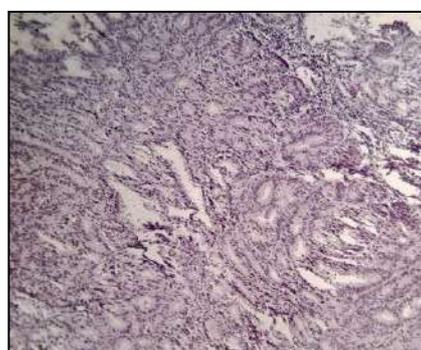
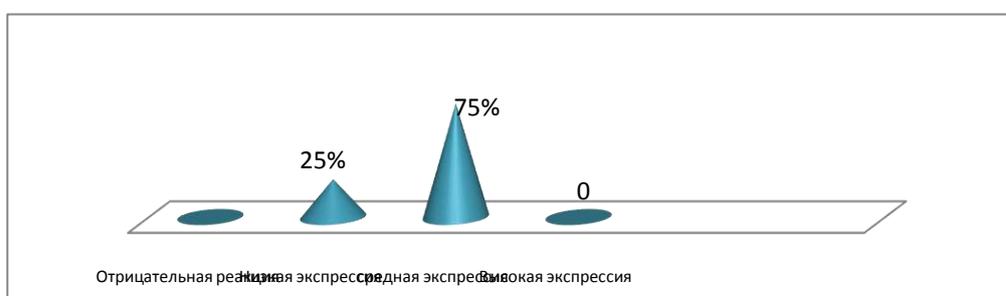


Рисунок 10. Иммуногистохимическое исследование маркера Ki-67 при атипической гиперплазии эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. Низкая позитивная экспрессия. Об 10x ок10.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии клеточного опухолевого антигена p53 эндометрия при атипической гиперплазии эндометрия у большинства пациенток – 75,0% выявлена средняя позитивная реакция.

Диаграмма 6. Результаты изучения иммуногистохимических показателей клеточного опухолевого антигена p53 при атипической форме гиперплазии эндометрия



У каждой четвертой 3(25%) - низкая позитивная экспрессия клеточного опухолевого антигена p53. Ни у одной пациентки не наблюдалась отрицательная, либо высокая экспрессия клеточного опухолевого антигена p53 (диаграмма 6, рис. 11, 12).

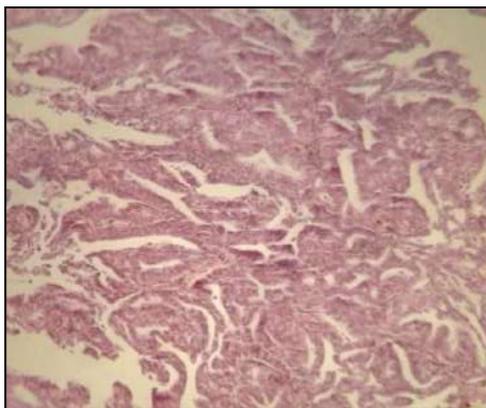


Рисунок 11. Гистологическое исследование. Атипичная гиперплазия эндометрия. Окраска: Гематоксилин эозин об 10х ок10.

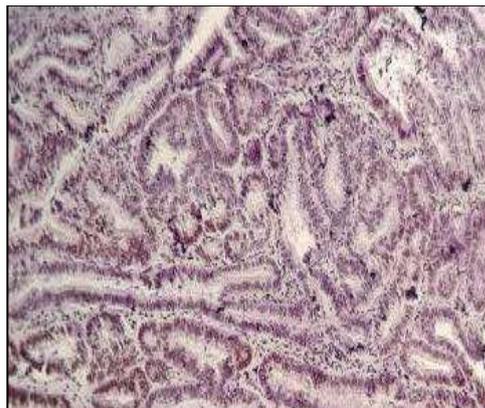


Рисунок 12. Иммуногистохимическое исследование клеточного опухолевого антигена p53 при атипичной гиперплазии эндометрия. Окраска: ИГХ Dab хромоген. Средняя позитивная экспрессия. Об 10х ок10.

Принципы терапии женщин подбирались исходя из соматического и генитального статуса, результатов гистологического и иммуногистохимического исследования соскоба полости матки.

Эффективность терапии оценивалась по прекращению кровянистых выделений, нормализации гематологических показателей, а также по улучшению общего самочувствия женщины.

Все пациентки с атипичной гиперплазией направлены на консультацию к онкогинекологу для оперативного лечения.

Пациенткам с простой гиперплазией предложены следующие методы консервативного лечения: *левоноргестрелсодержащая внутриматочная система* установлена в полость матки 4 пациенткам с нормальной структурой миометрия при отрицательном ИГХ-показателе CD138. Кроме отрицательной реакции показателя CD138 у этих пациенток зарегистрирована низкая позитивная реакция Ki 67 и p53. Условием для применения ЛНГ-ВМС было отсутствие воспалительных заболеваний гениталий, миоматозных узлов, деформирующих полость матки, а также отсутствие патологии (в том числе разрывов) со стороны шейки матки.

Агонист ГнРГ назначен 8 пациенткам с простой гиперплазией эндометрия. Следует отметить, что пациентки в эту группу подобраны так, что у всех них в гистологии верифицированы признаки хронического эндометрита. 8 больных, отобранных для назначения агониста ГнРГ имели CD138 низкой позитивной реакцией, у одной - средней позитивной реакцией. При этом у этих 8 пациенток маркер пролиферации Ki67 был низкой позитивной реакцией.

С начала применения препарата у всех больных не отмечены мажущие кровянистые выделения. У одной пациентки отмечалась реакция со стороны слизистой носовой полости в виде ринита. Ни одна больная не отметила побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта в виде тошноты, повышения аппетита. Пациентки отмечали значительное улучшение общего самочувствия, прилив сил, улучшение настроения.

После применения последнего 6 флакона препарата через 1-1,5 месяца произведенное ультразвуковое исследование органов гениталий подтвердило наступление естественной менопаузы у всех 8 пациенток.

Наблюдение и проведение УЗИ гениталий четырехкратно в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и АМК.

Симптоматическими методами лечения после проведения раздельного выскабливания цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопа ограничили в 8 наблюдениях: из них 3 пациентки с CD138 средней позитивной реакцией, Ki 67 низкой позитивной реакцией, p53 низкой позитивной реакцией. У остальных 5 пациенток CD138 высокой позитивной реакцией, у 4 Ki 67 низкой позитивной реакцией и еще у 1 Ki 67 средней позитивной реакцией, у 3 p53 низкой позитивной реакцией, у 2 p53 средней позитивной

реакцией. На фоне проведенной антибактериальной, противовоспалительной терапии были назначен препарат транексамовой кислоты в течение 5-7 дней. Ни одного случая рецидива маточного кровотечения не наблюдалось у пациенток, получивших симптоматическую терапию.

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения тщательной морфологической оценки с использованием иммуногистохимических методов исследования, что в значительной степени позволяет выбору правильной тактики ведения таких пациенток. Корректно подобранная терапия с учетом некоторых показателей иммуногистохимических маркеров при АМК на фоне простой гиперплазии эндометрия пациенткам в постменопаузе, дает возможность не только избежать необоснованных оперативных вмешательств, но и значительно повысить индекс здоровья женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Асатова М.М., Мухитдинова У.М., Максудова Н.М. Дисфункциональные маточные кровотечения: диагностика, принципы лечения (пособие для врачей). - Ташкент, 2007.-32 с.
2. Попов А.А., Баринаева И.В., Чечнева М.А., Чаусова Н.А. Малоинвазивные методы лечения женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии // Росс. вестник Акушера Гинеколога М 2007, 4, -С.50-53
3. Тихомиров А.Л., Шаркова С.М. Рациональное использование агонистов рилизинг гормонов в лечении миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2007.Т.6.- №3-С.7-9.
4. Чехоева А.Н., Габараев Г.М., Бароева М.Д. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-4.
5. Bergeron C. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens // Am. J. Surg. Pathol. - 1999.-Vol. 23.-P. 1102-1108.
6. Bradshaw K.D., Trait D. Postmenopausal bleeding. In: Marshburn PB, Hurst BS (Eds.) Disorders of Menstruation. Chicester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2011; 29: 2247-52.
7. Fraser I.S. Hysteroscopy and laparoscopy in women with menorrhagia // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1990; 162(5): 1264-9.
8. Skov B.G.. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia// Int. J. Gynecol. Pathol. - 1997. -Vol. 16.-P. 33-37.
9. Spies J.B., Cooper J.M. et al. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study //Amer. J.Obstet. Gynecol.—2004; 191(1): 22-31.
10. Zaino R.J. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // Cancer. - 2006. - Vol. 106. -P. 804-811.

Поступила 09.07.2022