

Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія

В.О. Бенюк¹, В.М. Гончаренко^{1,2}, Ю.В. Кравченко^{1,2}, О.В. Каленська², Нікі Абеді Астанег¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

У статті наведено сучасні підходи до питань етіології, класифікації та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Гіперпластичні процеси ендометрія є актуальною медико-соціальною проблемою, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації. На підставі нових критеріїв патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, створено імуногістохімічний профіль для кожного гістотипу гіперпластичного процесу ендометрія, визначено певні діагностичні детермінанти. А саме – проста та комплексна гіперплазія ендометрія без атипії характеризуються порушенням балансу між процесами проліферації та апоптозу, що проявляється помірною активацією внутрішньотканинної APUD-системи, відсутністю активації експресії проапоптичного білка p53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2. Атипові форми гіперплазії ендометрія (проста та комплексна) характеризуються експресією в епітеліальному компоненті проапоптичного білка p53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2 у 2–2,5 рази, вираженою активацією внутрішньотканинної APUD-системи.

Ключові слова: проста гіперплазія ендометрія, комплексна гіперплазія ендометрія, апоптоз, внутрішньотканинна APUD-система, імуногістохімічний профіль ендометрія.

Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes

V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, Yu.V. Kravchenko, O.V. Kalenska, Niki Abedi Astaneg

The article presents modern approaches to the etiology, classification and pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Hyperplastic processes of the endometrium, representing an urgent medical and social problem, which is due to the peculiarities of the clinical manifestation of the disease (uterine bleeding), reduced reproductive potential, high recurrence rate, limited conservative treatment of this pathology in pre- and postmenopausal women, due to concomitant extragenital diseases and a high risk of malignancy.

On the basis of new criteria of pathomorphological diagnostics, drawing parallels with the accumulated experience and clinical data, the immunohistochemical profile for each histotype of hyperplastic process of endometrium is created, certain diagnostic determinants are defined. Namely, simple and complex endometrial hyperplasia without atypia are characterized by imbalance between proliferation and apoptosis, manifested in moderate activation of the intratissue APUD system, lack of activation of proapoptotic protein p53, increased levels of antiapoptotic protein 2. Atypical forms of endometrial hyperplasia (simple and complex) are characterized by expression in the epithelial component of the proapoptotic protein p53, an increase in the level of antiapoptotic protein Bcl-2 in 2–2.5 times, expressed by activation of the intratissue APUD system.

Keywords: simple endometrial hyperplasia, complex endometrial hyperplasia, apoptosis, intratissue APUD system, immunohistochemical profile of endometrium.

Современные аспекты этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко, О.В. Каленская, Ники Абеді Астанег

В статье представлены современные подходы к вопросам этиологии, классификации и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия. Гиперпластические процессы эндометрия являются актуальной медико-социальной проблемой, которая обусловлена особенностями клинической манифестации заболевания (маточные кровотечения), снижением репродуктивного потенциала, высокой частотой рецидивов, ограничением возможностей консервативного лечения данной патологии у женщин пре- и постменопаузального возраста, в связи с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями и высоким риском малигнизации.

На основе новых критериев патоморфологической диагностики, проводя параллели с накопленным опытом и клиническими данными, создан иммуногистохимический профиль для каждого гистотипа гиперпластического процесса эндометрия, определены диагностические детерминанты. А именно – простая и комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуются нарушением баланса между процессами пролиферации и апоптоза, что проявляется умеренной активацией внутритканевой APUD-системы, отсутствием активации экспрессии проапоптичного белка p53, увеличением уровня антиапоптичного белка Bcl-2. Атипичные формы гиперплазии эндометрия (простая и комплексная) характеризуются экспрессией в эпителиальном компоненте проапоптичного белка p53, увеличением уровня антиапоптичного белка Bcl-2 в 2–2,5 раза, выраженной активацией внутритканевой APUD-системы.

Ключевые слова: простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия, апоптоз, внутритканевая APUD-система, иммуногистохимический профиль эндометрия.

В останні десятиліття встановлена тенденція до зростання частоти гіперпроліферативних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи [11, 15, 18, 28, 36, 40, 46]. Серед них провідне місце посідають гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), що представляють актуальну медико-соціальну проблему, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації [12, 14, 23, 26].

Так, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, ГПЕ посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології – від 14% до 63%. Найвища частота захворювання припадає на репродуктивний і пременопаузальний періоди (до 85% випадків). Актуальність даної проблеми також зумовлена високою частотою поєднання патології ендометрія з лейоміомою матки та аденоміозом, що, за даними літератури, становить 45–61% випадків. Ця патологія є частою причиною госпіталізації жінок у гінекологічний стаціонар, що призводить до тимчасової непрацездатності жінок, зниження якості життя у найбільш активний період – 30–50 років [12, 26].

Слід відзначити, що приводом звертання до гінеколога жінок усіх вікових груп залишаються аномальні маткові кровотечі (АМК), причиною яких найбільш часто є ГПЕ – 26–47% [12, 15].

За даними вітчизняних та зарубіжних авторів, частота рецидиву ГПЕ становить від 25,9% до 78% [5, 15, 22, 23, 36, 41, 43].

Незважаючи на проведену гормональну терапію протягом шести і більше місяців, частота рецидивування у пременопаузі становить 24,5%, а у постменопаузі – 17,0% [1, 18, 45]. А у випадках, коли гормональна терапія не проводилася, рецидив захворювання протягом шести місяців спостерігається у 95,6% пацієток, причому у 2,1% випадків діагностують прогресування залозистої гіперплазії в атипову. Висока частота рецидивів призводить до повторних, іноді – багаторазових, хірургічних втручань, що також зумовлює актуальність даної проблеми [3, 6, 15].

Треба зазначити, що патологічні стани ендометрія у жінок репродуктивного віку є частою причиною порушення фертильності. В основі патогенезу безплідності при матковій формі лежить порушення процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія. Причиною цього може бути порушення рецептивності та чутливості ендометрія до прогестерону на тлі підвищення його чутливості до естрогенів. За даними літератури, частота ГПЕ у жінок з безпліддям коливається від 3 до 21% [1, 5, 18]. Слід зазначити, що серед жінок з ендокринною формою безпліддя в особливу групу ризику щодо розвитку ГПЕ входять хворі зі СПКЯ, при якому спостерігається не тільки хронічна ановуляція, але

і гіперандрогенія, що поєднується з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією [20, 21].

Викликає занепокоєння прогресуюче зростання частоти гіперплазії і раку ендометрія за останнє десятиліття у багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні. Так, рак ендометрія посідає третє місце серед злоякісних пухлин у жінок і, згідно з довгостроковим прогнозом ВООЗ, вже через декілька років у структурі жіночої онкологічної захворюваності буде на першому місці у більшості розвинених країн. Це вимагає пошуку методів ранньої діагностики і профілактики злоякісних процесів на етапі доброякісних передракових змін [1, 23, 24]. Своєчасна діагностика і лікування доброякісних ГПЕ має важливе значення у профілактиці раку ендометрія.

Однією з важливих проблем сучасної гінекології є питання термінології та класифікації гіперпластичних процесів ендометрія. Розроблення та втілення класифікації ГПЕ були актуальною проблемою багатьох поколінь клініцистів та патологів. Використовуючи нові критерії патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, робились спроби систематизації та формування єдиного погляду на дану патологію ендометрія. Слід зазначити, що створення класифікації та систематизація термінології будь-якого патологічного процесу, у тому числі і у випадку ГПЕ, є шляхом до подальшого розроблення патоморфологічно та клінічно обґрунтованого алгоритму ведення хворих з урахуванням морфологічних та клінічних особливостей нозології та онкопрофілактики.

Так, за даними гістологічної класифікації ВООЗ від 1984 року, гіперплазія ендометрія розподіляється на три основні типи:

- 1) Залозиста, залозисто-кістозна гіперплазія (вогнищева або дифузна).
- 2) Залозисті поліпи, що виходять із базального або функціонального шару ендометрія; фіброзні поліпи, що ростуть з-під епітеліального шару і покриті ендометрієм.
- 3) Атипова гіперплазія або аденоматоз вогнищевий і/або дифузний, що включає атипову гіперплазію у поліпі.

Розглядаючи еволюцію поглядів на проблему ГПЕ, представляє інтерес трактування патологічних станів ендометрія за Я.В. Бохманом (1989).

Фонові процеси:

- Ендометріальні гіперплазії: залозиста дифузна, залозиста вогнищева, залозисто-кістозна.
- Ендометріальні поліпи: залозисті, залозисто-фіброзні, залозисто-кістозні, ангіоматозні, фіброзні з вогнищевим аденоматозом.
- Передрак ендометрія – атипова гіперплазія (аденоматоз), поліпи аденоматозні з вогнищевим аденоматозом.
- Рак ендометрія.

Поєднані доброякісні гіперпластичні процеси матки:

- гіперплазія ендометрія і міома;
- ендометріоз і гіперплазія ендометрія;
- ендометріоз, гіперплазія ендометрія і міома;

Варіанти сучасної класифікації гіперплазії ендометрія

Класифікація ВООЗ ,2002 [Kurman R J., Norris H.J., 1986]	Ein-group класифікація [Mutter GL, 2000]
Проста гіперплазія ендометрія без атипії (ПГЕБА)	Гіперплазія ендометрія
Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії (КГЕБА)	
Проста гіперплазія ендометрія з атипією (ПГЕЗА)	Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія
Комплексна гіперплазія ендометрія з атипією (КГЕЗА)	

- поліпи ендометрія і міома.

Свій погляд на класифікацію ГПЕ запропонували Г.М. Савельєва і В.Н. Серов (1980), які вважали, що класифікація повинна урахувати не тільки морфологічні критерії, але й клінічні особливості [3, 6]. Була запропонована клініко-морфологічна класифікація передраку ендометрія, яка включала наступні форми:

1. Атипова гіперплазія ендометрія (вогнищевий і дифузний аденоматоз).
2. Аденоматозні поліпи.
3. Залозиста гіперплазія ендометрія у комбінації з нейрообмінним синдромом.
4. Рецидивна гіперплазія ендометрія, особливо в період менопаузи й постменопаузи.
5. Атрофія ендометрія, яка супроводжується кровотечами у постменопаузі.

З історичної точки зору, заслуговує на увагу цитологічна класифікація передраку й раку ендометрія, яка була створена та запропонована Ю.Г. Пучковим (1985). Згідно з нею визначають такі форми:

1. Залозиста гіперплазія
2. Атипова залозиста гіперплазія
3. Рак ендометрія.

Згідно з класифікацією МКХ-10, яка також застосовується клініцистами, визначають наявність таких нозологічних форм:

N84.0 – Поліп ендометрія.

N85.0 – Залозиста гіперплазія ендометрія (кістозна, залозисто-кістозна, поліпоїдна).

N85.1 – Аденоматозна гіперплазія ендометрія, гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна).

Сьогодні у клінічній практиці широко застосовується класифікація ГПЕ, розроблена комітетом Міжнародного товариства гінекологів-патологів та затверджена ВООЗ у 1994 році, яка визначає наявність таких патоморфологічних форм гіперпроліферативних процесів ендометрія:

- проста неатипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна неатипова гіперплазія ендометрія;
- проста атипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна атипова гіперплазія ендометрія;
- аденокарцинома.

Основним діагностичним критерієм даної класифікації є наявність клітинної атипії, як на фоні простої, так і на фоні комплексної гіперплазії ендометрія. Обидві класифікації, які сьогодні застосовуються клініцистами і патоморфологами, доповнюють одна одну патогенетично зумовленими особливостями [18, 20, 33, 45].

Так, відповідно до класифікації ВООЗ від 1994 року, комплексна неатипова гіперплазія ендометрія за класифікацією ВООЗ 1975 року відповідає поняттю «аденоматоз». Що важливо: у визначенні поняття «атипія» не зазначається. Але паралелі зі старою класифікацією іноді клініцистами розцінюються як пограничний стан ендометрія, і, як наслідок, це призводить до необґрунтованої радикалізації оперативного лікування.

Представляють інтерес результати дослідження, які продемонстрували, що проста та комплексна гіперплазія ендометрія без атипії є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, у той час як типові форми є гормонально нечутливими, мутаційно зумовленими проліферативними процесами ендометрія.

Даний підхід дав змогу авторам запропонувати новий патоморфологічний термін – «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (англ. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN) та нову класифікацію, яка визначає ендометріальну гіперплазію (англ. Endometrial Hyperplasia), куди входять неатипові форми гіперплазії ендометрія (комплексна та проста гіперплазія ендометрія без атипії – КГЕБА та ПГЕБА), та ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію, яка включає атипові форми гіперплазії ендометрія (комплексна та проста гіперплазія ендометрія з атипією – КГЕЗА та ПГЕЗА) (табл. 1).

Отже, застосування даного підходу визначається уніфікуванням патоморфологічних критеріїв діагностики ГПЕ і, як наслідок, патогенетично зумовленою тактикою лікування хворих з даною патологією [2, 7, 14, 25, 48].

Не втрачає своєї актуальності і питання патогенезу ГПЕ.

Згідно із загальноновизнаною точкою зору, провідне значення у генезі ГПЕ відводиться впливу підвищеної концентрації естрогенів [14, 15, 23, 31, 49]. Патогенетична роль гіперестрогенії переконливо доведена експериментальними дослідженнями, коли на тлі тривалого уведення екзогенних естрогенів піддослідним тваринам розвинулася гіперплазія ендометрія, у тому числі з ознаками атипії [22, 34, 40].

Естрогени зумовлюють процеси проліферації ендометрія, у той час як під впливом прогестерону відбувається секреторна трансформація проліферативного ендометрія, що забезпечує рівновагу процесів проліферації та апоптозу при фізіологічному менструальному циклі. Відносний або абсолютний дефіцит прогестерону може бути причиною роз-

витку гіперпроліферативних процесів ендометрія. Формування ГПЕ відбувається в умовах стійкої гіперестрогенії на тлі зниженого продукування прогестерону [18, 34].

Існує ціла низка причин, що зумовлюють гіперестрогенію:

- дисфункція яєчників (персистенція фолікула, атрезія фолікула);
- фолікулярні кісти;
- стромальна гіперплазія;
- пухлини текаклітин;
- порушення функції гіпофіза;
- некоректне застосування естрогенів;
- зміни у метаболізмі гормонів (ожиріння, цироз печінки, гіпотиреоз);
- гіперплазія кіркового шару надниркових залоз [14, 41, 50].

Однією з важливих ланок розвитку ГПЕ є метаболічна форма гіперестрогенії, яка рідко має самостійне значення, а частіше виступає як додатковий фактор, що погіршує перебіг та прогноз захворювання. Ожиріння є джерелом ендogenous утворення естрогену у результаті периферійної ароматизації андростендіолу, що призводить до збільшення «естрогенового пулу» в організмі та ініціації розвитку гіперпластичних процесів у тканинах-мішенях, особливо в ендометрії. Комплекс ендокринно-обмінних порушень, властивих ожирінню, зберігаючись некомпенсованим і після лікування ГПЕ, створює передумови для розвитку рецидивів захворювання [22].

Важливим фактом у патогенезі ГПЕ може бути недостатність функції щитоподібної залози, що супроводжується порушенням фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модулятором дії естрогенів на клітинному рівні.

У генезі ГПЕ важлива роль відводиться патології гепатобіліарного комплексу, яка може зумовлювати хронічну гіперестрогенію внаслідок уповільненої утилізації естрогену у печінці. Хронічні холециститу, гепатити, дискінезію жовчних шляхів виявляють у третини хворих з гіперплазією ендометрія [13, 30].

За даними літератури, суттєва роль у розвитку відносної гіперестрогенії відводиться зменшенню вмісту стероїдзв'язувального глобуліну (СЗГ). Синтез останнього регулюється рівнем естрадіолу та відбувається у печінці, а андрогени пригнічують утворення СЗГ, що призводить до підвищення рівня біологічно активних естрогенів [20].

Ураховуючи зазначене вище, можна зробити висновок, що формування гіперпластичних процесів в ендометрії може бути зумовлено порушенням овуляції будь-якої етіології. Це призводить до розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенії на тлі відсутності або недостатнього антипроліферативного впливу прогестерону [42, 43].

Беручи до уваги той факт, що вплив стероїдних гормонів на ендометрій здійснюється через специфічні рецепторні системи, однією з провідних ланок виникнення ГПЕ є порушення рецептивності ендометрія.

За сучасними уявленнями, вплив гормонів на клітини здійснюється за допомогою зв'язування зі специфічними рецепторами клітинної поверхні і цитоплазми, наступним етапом є взаємодія гормон-рецепторного комплексу з ядерними акцепторами, які забезпечують відповідь клітини на гормональний сигнал. Кількість рецепторів у тканинах-мішенях визначається концентрацією відповідного гормону [22, 24].

За даними низки авторів, вміст стероїдних рецепторів в ендометрії змінюється протягом менструального циклу: одні стверджують про їхню максимальну концентрацію у ранню проліферативну фазу, інші – про пік рівня експресії у період овуляції, треті – про максимальний приріст у середній стадії фази секреції [24, 29, 30].

Рецепторний фенотип ендометрія при різних формах ГПЕ, за даними літератури, коливається у широких межах [13].

Так, за даними низки авторів, при простій гіперплазії ендометрія може спостерігатися як відсутність естрогенових рецепторів і/або прогестеронових рецепторів, так і їхня надмірна кількість. Інші автори зазначають, що у хворих із залозистою гіперплазією ендометрія, що розвинулась на тлі гіперестрогенії, число рецепторів вірогідно нижче порівняно із проліферативною і секреторною фазами. Разом з тим, при вивченні цитоплазматичних рецепторів естрадіолу і прогестерону у цитозолі ендометрія у пацієнок із ГПЕ виявлено зворотне співвідношення рівнів рецепторів стероїдних гормонів, тобто відносна перевага рецепції до прогестерону [29].

Під час вивчення стану рецептивності встановлено найменший рівень рецепторів естрадіолу і прогестерону при атипівій гіперплазії ендометрія. Зниження рівня рецепторів у гіперплазованому ендометрії можна розглядати як несприятливий прогностичний фактор, що відображає низьку ефективність потенційної гормональної терапії [30, 35, 37].

Під час аналізу даних досліджень рецепторного фенотипу при ГПЕ нового значення набуває концепція про два патогенетичних варіанти розвитку ГПЕ, яка була представлена і обґрунтована Я.В. Бохманом (1979).

Перший (гормонозалежний) патогенетичний варіант спостерігався у 60–70% випадків хворих з ГПЕ і характеризувався хронічною гіперестрогенією з порушенням жирового й вуглеводного обмінів.

Для другого – гормонезалежного, «автономного» – патогенетичного варіанта, що виявляють у 30–40% хворих з ГПЕ, ендокринні й обмінні порушення не відіграють істотної ролі у патогенезі захворювання, виражені нечітко або взагалі відсутні. Для даного контингенту хворих характерна комбінація фіброзу строми яєчників, на тлі якого діагностують поліпи, атипівую гіперплазію або рак [39].

Беручи до уваги можливість розподілення двох патогенетичних варіантів розвитку ГПЕ, представляють інтерес паралелі між впливом геномних порушень та розвитком даної патології. Так, за результатами досліджень вітчизняних авторів, вста-

новлено, що одним з важливих геномних порушень при раку ендометрія є мікросателітна нестабільність – наслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1. Це свідчить про високу вірогідність виникнення трансформівних мутацій в усьому геномі [31, 35].

Доведено, що кожна третя комплексна гіперплазія ендометрія у жінок, молодших за 40 років, є результатом мікросателітної нестабільності. Це є 100% вірогідністю розвитку інвазивної ендометріоїдної карциноми, на відміну від мікросателітно стабільних гіперплазій (MSS), які мають низький рівень прогресії і високий рівень регресії на фоні ендо- або екзогенної протестеронової стимуляції [36, 39, 45].

Отже, розподілення ГПЕ на два патогенетичні варіанти з урахуванням генетичних порушень та можливим прогнозом розвитку раку ендометрія визначає індивідуалізацію у лікувальній тактиці та створює передумови для проведення профілактики раку ендометрія на новому високотехнологічному рівні.

За своїми рецептивними властивостями ендометрій є унікальним, оскільки має рецептори не тільки до статевих гормонів, а і до специфічних факторів росту (ФР).

Дослідженнями вітчизняних та закордонних авторів доведено, що ФР здатні стимулювати або пригнічувати поділ або диференціювання різних клітин ендометрія, забезпечуючи його циклічні перетворення відповідно до фаз циклу [8, 13, 21, 23].

Установлено, що з найбільш активних і експериментально вивчених ауто- і паракринних регуляторів можна виділити епідермальний (ЕФР) та трансформівний (ТФР) фактори росту, гомологічні за первинною структурою і взаємодіючі із загальним рецептором. Естрогени (естрадіол) є медіаторами ФР і чинять стимулювальний вплив на їхній синтез [8, 11].

Експериментально та клінічно доведено, що епідермальний ФР, зв'язуючись зі специфічними рецепторами, зумовлює синтез ДНК і мітотичну активність ендометріальних клітин, тобто їхню проліферацію.

Викликає інтерес роль судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР) у патогенезі ГПЕ, що сприяє утворенню судин, тобто стимулює неангіогенез в ендометрії. СЕФР продукується клітинами, які знаходяться у тісній близькості до ендотеліальних клітин. До сьогодні немає повної ясності щодо значення і ролі факторів росту (ТФР, ЕФР, СЕФР) у патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія, тому дані літератури нерідко мають суперечливий характер [20, 44].

Важливою частиною визначення патогенетичних механізмів розвитку ГПЕ є дослідження динамічного балансу між процесами проліферації та апоптозу в ендометрії. Апоптоз є формою програмованого знищення клітини з характерними морфологічними і біохімічними ознаками, якому належить найважливіша роль у регуляції як фізіологічних, так і патологічних процесів [8, 14, 16].

Відомо, що апоптоз є фундаментальним біологічним явищем, яке разом з поділом (мітозом) визначає стан усіх тканин організму в умовах розвитку, росту, диференціювання при патологічних явищах і хворобах.

Проблема дослідження молекулярних механізмів запрограмованої загибелі клітини стала в останні роки однією з найважливіших і найактуальніших у біології і медицині [8].

Установлено, що апоптоз здійснюється і контролюється генетичними, імунними, гормональними й іншими механізмами. Проте початкові, пускові явища процесу залишаються мало вивченими. Також актуальність цієї проблеми визначається взаємозв'язком порушення регуляції процесу запрограмованої загибелі клітин з більшістю захворювань [8, 34]. Апоптоз може бути розділений на три фази: активація сигналу – індукція апоптозу, регуляція і виконання (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження [8, 17, 34].

Активіація сигналу. За сучасними поглядами, існує широка низка внутрішніх і зовнішніх факторів, здатних запустити процес апоптозу: гормони, цитокіни, пошкодження ДНК, виснаження ростових чинників, підвищена експресія генів пухлинних супресорів, чинники загибелі, що продукуються сусідніми клітинами, фармакологічні препарати і т.д. Чинники, які здатні пошкоджувати ДНК, такі, як опромінення, цитостатична або генотоксична дія, також можуть запускати апоптоз. ДНК-дефекти активують транскрипцію білка p53, який спричинює блокування клітинного циклу у фазах G1 і G2 до реплікації ДНК і мітозу, відповідно робить можливою репарацію пошкодженої ДНК і запобігає тим самим появі мутантних клітин. Якщо ж активність репараційних систем недостатня і пошкодження ДНК зберігаються, то p53 запускає апоптоз, стимулюючи транскрипцію деяких проапоптозних генів, включаючи Вах і Fas, що приводить до захисту організму від мутантних і здатних до злоякісної трансформації клітин [15, 47, 50].

Ефекторна фаза. Як встановили дослідження низки авторів, морфологічні зміни у апоптотичних клітинах є результатом розщеплювання білків цитоскелета і ядерної оболонки каспазами (цистеїновими протеазами) [4, 6, 7]. У клітині каспази синтезуються у формі латентних попередників – проферментів, так званих прокаспаз.

За функцією каспаз, яку вони виконують, їх можна розділити на дві основні групи: ініціаторні каспази (8, 9 і 10) та ефекторні каспази (3, 6 і 7). На етапі активації ініціаторних каспаз життя клітини ще можна зберегти. Існують регулятори, які блокують або, навпаки, посилюють руйнівну дію ініціаторних каспаз. До них належать антиапоптотичний білок Bcl-2 і проапоптотичний білок Вах. Після того, як каспази з першої групи активують ефекторні каспази, процес, запущений програмою смерті, стає незворотним [32].

Активіація прокаспаз може відбуватися у відповідь на дію факторів (лігандів) через клітинні рецеп-

тори (зовнішній апоптичний шлях) або у відповідь на сигнали з самої клітини (внутрішній апоптичний шлях). По зовнішньому шляху активації спостерігається активація так званих рецепторів смерті, які представлені рецепторами на поверхні клітин і передають апоптичний сигнал після взаємодії з певними лігандами. Рецептори смерті належать до сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини (TNFR), яке включає Fas / CD95-TNFR-1-рецептори [8, 33].

Внутрішній шлях активації апоптозу здійснюється утворенням у мітохондріальних мембранах мегаканалів, так званих велетенських пор. Унаслідок цього з мітохондрій виходять апоптичні чинники, які і запускають механізми, що призводять до апоптозу. Комплекс Bcl-2 взаємодіє з велетенською порою, і ця взаємодія є найважливішою ланкою регуляції проникності мітохондрії [25].

Структурні пошкодження. Апоптичні клітини характеризуються морфологічними і біохімічними пошкодженнями.

Якщо розглядати апоптоз з морфологічної точки зору, то даний процес проявляється загибеллю клітин. Це супроводжується появою «апоптичних тілець», які є фрагментами ядер і клітинних органел. Цілісність плазматичної мембрани апоптичних клітин не порушується, хоча відбувається її випинання за рахунок змін цитоскелета.

У ядрі спостерігається конденсація хроматину, витіснення його на периферію, саме ядро також конденсується і в подальшому розпадається на окремі фрагменти. Після завершення процесу апоптозу відбувається конденсація цитоплазми (зморщування) і формування апоптозних тілець [27].

Біохімічно характерною ознакою апоптозу слугує розщеплювання ядерної ДНК і формування нуклеосомальних фрагментів, кратних 200 парам нуклеотидів. Іншою біохімічною характеристикою апоптозу є перенесення фосфатидилсерину на зовнішню поверхню плазматичної мембрани. Це перенесення становить одну з головних мішеней для фагоцитозу і в подальшому визначає фагоцитоз [8,38].

У жінок у репродуктивному віці ендометрії матки регулярно піддається циклам, що складаються з трьох фаз: проліферації, секреції і менструації. Під час вивчення апоптозу у ендометрії в різні фази менструального циклу встановлено, що апоптичні тілця у залозистому епітелії спостерігаються ближче до кінця менструального циклу. Отже, авторами була продемонстрована важлива роль запрограмованої загибелі клітини у циклічній інволюції функціонального шару ендометрія [22].

Дослідженнями багатьох сучасних вчених підтверджено та доведено, що апоптоз підтримує клітинний гомеостаз протягом менструального циклу шляхом елімінації старіючих клітин з функціонального шару ендометрія матки під час пізньої секреторної і менструальної фаз циклу. Установлено, що у проліферативну фазу менструального циклу і аж до середини секреторної фази ознак апоптозу в ендометрії не спостерігається. Активація апоптозу збільшується у середині лютеїнової фази, потім

відбувається поступове поширення процесу на усі клітинні компоненти функціонального шару з досягненням максимального рівня апоптозу за 2 дні до початку менструації [19]. Однією з важливих ланок у прискоренні апоптичних змін в ендометрії є ішемія, що виникає внаслідок спазму спіральних артерій перед початком кровотечі.

Максимальний рівень активації процесів апоптозу зберігається до 2-го дня фази менструації [8]. Апоптоз в епітеліальних клітинах ендометрія знаходиться під явним впливом статевих гормонів. Доведено, що активація апоптозу в ендометрії корелює зі змінами у концентрації естрадіолу і прогестерону у сироватці крові під час менструального циклу і концентрації клітинних рецепторів до естрогену і прогестерону [8, 24].

Відомо, що естрогени стимулюють проліферацію епітеліального і стромального компонентів ендометрія.

Апоптоз зумовлений зниженням рівнів естрогену, а також пролонгованою дією прогестерону, ймовірно, через прогестерон-індуковану зворотну регуляцію (down-regulation) естрогенових рецепторів. Отже, зниження рівнів естрогену і прогестерону до кінця циклу пояснює зростання апоптозу у пізню стадію секреції.

Важливим компонентом фізіологічного підтримання процесів апоптозу в ендометріальних залозах і стромальних клітинах є білок Bcl-2, який циклічно експресує, інгібує апоптоз в ендометрії протягом проліферативної фази. Максимальна експресія білка Bcl-2 спостерігається у пізню проліферативну фазу, а зниження – в пізню секреторну фазу менструального циклу [3].

Розглядаючи антиапоптичні фактори внутрішньоклітинного гомеостазу, важливо приділити увагу проапоптичним протеїнам, збалансована взаємодія яких і визначає циклічні зміни в ендометрії. Один з важливих проапоптичних факторів – білок p53, який є ядерним транскрипторним чинником з багатьма функціями, включаючи блокування проходження клітин по мітотичному циклу і індукцію апоптозу. У нормі ген p53 функціонує як «молекулярний поліцейський», що здійснює захист геному. Порушення процесів апоптозу відбуваються у тому випадку, якщо ген p53 втрачає свої функції. Це може статися в умовах патології, коли у результаті мутації гена p53 утворюється його мутантний аналог – mt p53.

Мутація p53 призводить до порушення внутрішньоклітинних механізмів регуляції клітинного циклу і не дає реалізуватися апоптозу, чим зумовлює пухлинний ріст [14, 29].

Білок p53 постійно синтезується у клітинах, але є короткоживучим білком. Мутації гена p53 призводять до «надекспресії» цього білка, які імуногістохімічним шляхом виявляють за допомогою анти-p53-антитіл. Вважається, що позитивна імуногістохімічна реакція залежить тільки від наявності продуктів мутантних генів, що зумовлює той факт, що у фізіологічних умовах даний протеїн в ендометрії не визначають.

Таблиця 2

Розподіл пацієнок основної групи за формою гіперплазії ендометрія, n=147

Група дослідження	n (%)
1-а група – проста неатипова гіперплазія ендометрія	45 (30,6)
2-а група – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія	37 (25,2)
3-я група – проста атипова гіперплазія ендометрія	31 (21,1)
4-а група – комплексна атипова гіперплазія ендометрія	34 (23,1)

Процесам апоптозу у залозах передують зниження концентрації естрадіолу і прогестерону у сироватці крові. Зменшення кількості рецепторів до естрогену і прогестерону в матковому епітелії корелює зі зростанням апоптичного індексу [44].

Циклічна експресія антиапоптичного білка Bcl-2 контролюється стероїдними гормонами під посиленою дією естрогенів у проліферативну фазу і зниженням естрогенів у секреторну фазу. При цьому концентрація білка Bcl-2 корелює зі зміною концентрації рецепторів до естрогену і прогестерону в ендометрії.

Вважається, що контроль процесів апоптозу стероїдами може бути як прямим, так і опосередкованим шляхом регуляції експресії в ендометрії медіаторів, що місцево виробляються, – факторів росту і цитокінів. Циклічні зміни ендометріального росту і регресії регулюються експресією Bcl-2, p53 і споріднених білків в епітеліальних клітинах залоз. Стероїдні гормони, впливаючи на експресію про- та антиапоптозних білків, можуть контролювати процеси апоптозу в ендометрії людини протягом нормально-го менструального циклу [29].

За даними низки авторів, у регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь не тільки естрогени, ФР, але і біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, брадикінін, гістамін, інсулін), хоріогонін та інші пептиди, що виробляються клітинами дифузійної ендокринної APUD-системи (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation) [6, 16]. За відсутності патології ендометрія апудоцити або відсутні або містяться у низьких концентраціях, в той час як при гіперплазії і аденокарциномі їхній рівень зростає у 5 і 20 разів. Виявлення високого вмісту апудоцитів у хворих із залозистою гіперплазією ендометрія і атиповою гіперплазією ендометрія свідчить про високий ризик малигнізації.

Висока експресія апудоцитів в ендометрії пов'язана з вираженою активацією APUD-системи та синтезом норадреналіну і серотоніну, що мають антипроліферативну активність.

В останні роки важливу роль у розвитку гіперплазії ендометрія приділяють запальним захворюванням внутрішніх статевих органів. Так, довготривалий хронічний ендометрит та, як наслідок, морфологічні і функціональні зміни у слизовій оболонці тіла матки зумовлюють патологічну аферентацію у структурі центральної нервової системи. Це регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [16,18].

Хронічний запальний процес може бути причиною порушення рецептивності до статевих гормонів. Дослідження вітчизняних авторів переконливо довели, що при хронічному ендометриті у ядрах клітин залозистого епітелію збільшується експресія рецепторів до естрадіолу (ER) і прогестерону (PR), а також порушується співвідношення стероїдних рецепторів, що свідчить про дисфункціональні порушення тканинної рецепції [14,17].

На підставі зазначених вище даних вважають, що гіперплазію ендометрія треба розглядати як

стан, за якого порушуються процеси проліферації та апоптозу.

Суперечливі результати про проліферативну активність та стан апоптозу гіперплазованого ендометрія підтверджують складність патогенезу ГПЕ і відкривають перспективи для проведення подальших досліджень.

Мета дослідження: вивчення стану про- та антиапоптичних систем при різних формах гіперплазії ендометрія із застосуванням імуногістохімічних методів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 147 жінок з гіперплазією ендометрія (основна група), які лікувалися у Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», Пологовому будинку № 3 м. Києва.

Вік жінок, що увійшли до групи спостереження, коливався від 24 до 49 років. Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги». У групах дослідження (табл. 2) діагностичний пошук проводили з використанням УЗД із подальшим виконанням гістерорезектоскопії або окремого вишкрібання слизової оболонки матки та шийки матки.

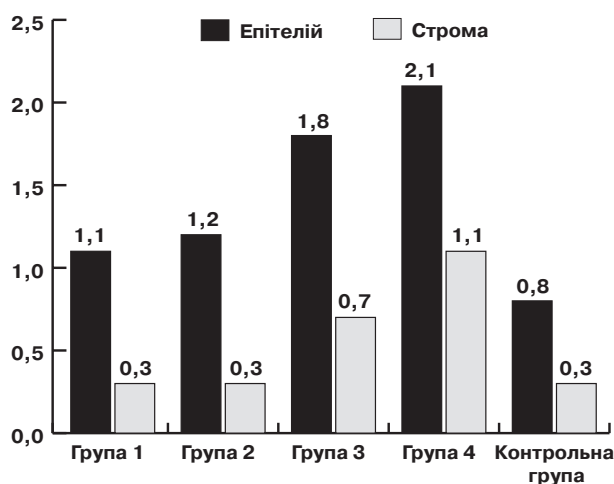


Рис. 1. Рівень експресії Bcl-2 в ендометрії у нормі та при патології, бали

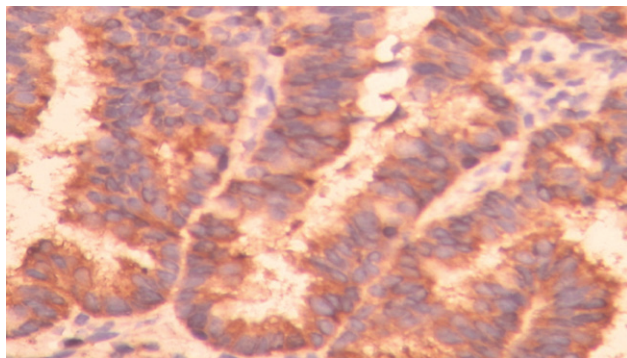


Рис. 2. Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії. 2-а група, репродуктивний вік. Імуногістохімічний маркер Vcl-2 (SP6). Збільшення: Ок.10. Об.40

До контрольної групи увійшли 32 жінки, яким проводили обстеження перед екстракорпоральним заплідненням із приводу безплідності трубного генезу.

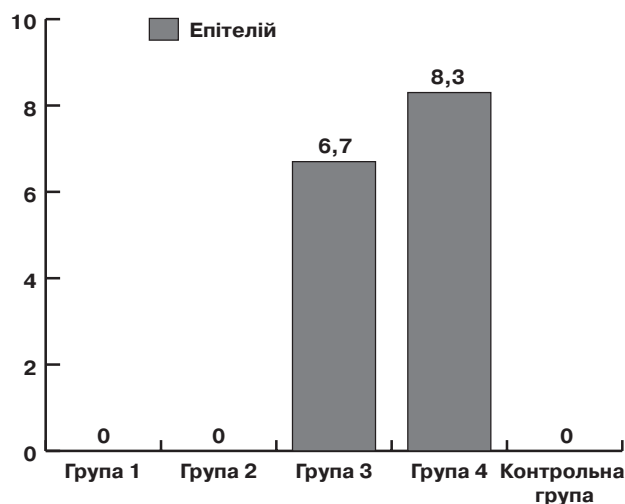


Рис. 3. Експресія білка p53 у залозах ендометрія у нормі та при патології, %

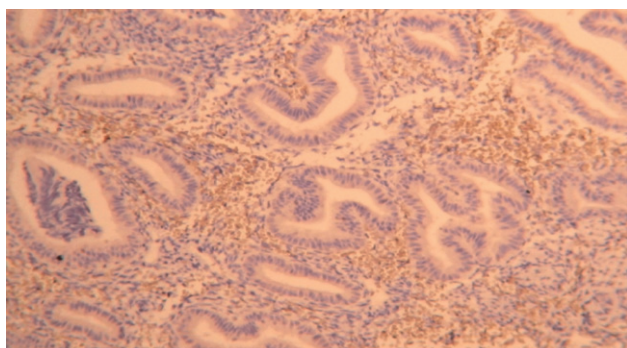


Рис. 4. Експресія p53 при простій гіперплазії ендометрія без атипії. 1-а група, репродуктивний вік. Імуногістохімічний маркер p53 (SP6). Збільшення: Ок.10. Об.40

Отриманий матеріал було гістологічно досліджено. Залежно від результатів і обирали відповідну лікувальну тактику.

Матеріалом для проведення морфологічного дослідження були зскрібки, резектати ендометрія і слизової оболонки каналу шийки матки, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Визначення рівня експресії білка Vcl-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 забарвлення тканини забезпечували гематоксиліном. Для імуногістохімічної реакції використовували кролячі моноклональні антитіла. Як «демаскуючий» прийом використовували нагрівання скелець на паровій бані.

Апудоцити (ЕС-клітини) підраховували у 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 280 (середнє

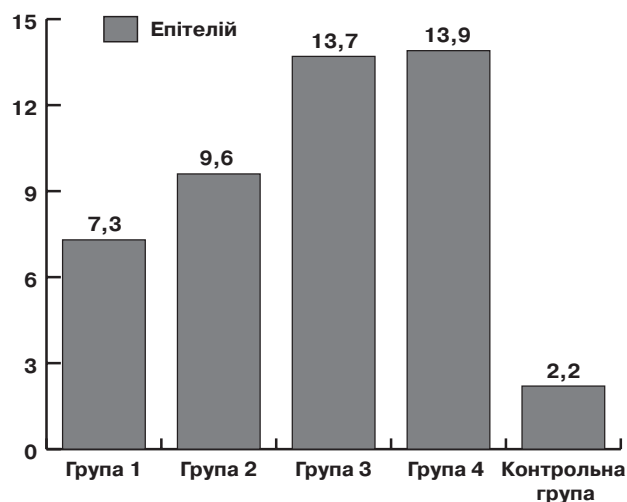


Рис. 5. Рівень експресії ЕС-клітин в ендометрії у нормі та при патології

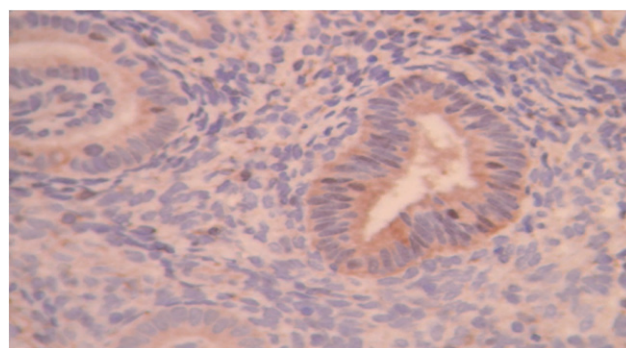


Рис. 6. ЕС-клітини місцевої APUD-системи при комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія (3-я група). Імуногістохімічний маркер ЕС-С. Збільшення: Ок.10. Об.40

число). Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з планом дослідження, було вивчено рівень експресії інгібітора апоптозу Bcl-2. Установлено, що експресія рівня білка Bcl-2 у клітинах ендометрія залежить від форми ГПЕ (рис. 1, 2).

Рівень антиапоптичного білка Bcl-2 в епітелії у жінок контрольної групи був у 2,6 разу вище, ніж у стромальному компоненті. Подібні результати спостерігалися у жінок всіх груп, але визначалася чітка тенденція до зростання рівня Bcl-2 від ПГЕБА до КГЕЗА як у стромальному, так і в епітеліальному компонентах.

Так, рівень даного показника в епітелії у жінок з ПГЕБА був в 1,3 разу вище, ніж у жінок контрольної групи. Хворі з КГЕБА (2-а група) мали підвищення даного показника в 1,3 разу, у 3-й групі – у 2,3 разу та у 4-й групі – у 2,6 разу відповідно.

Даний факт свідчить про патологічне підвищення рівня антиапоптичного фактора Bcl-2, пригнічення апоптозу, особливо у 3-й та 4-й групах, що зумовлює розвиток проліферативного процесу.

У забезпеченні балансу між проліферацією і програмованою смертю клітини (апоптозом) важливу роль відіграє білок р53, який є продуктом гена-супресора пухлини TP53 і експресується в усіх клітинах організму (рис. 3).

За відсутності пошкоджень генетичного апарату білок р53 знаходиться у неактивному стані, а за появи пошкоджень ДНК спостерігається його експресія та запуск апоптичних механізмів. Даний білок активується при накопиченні пошкоджень ДНК, у результаті чого спостерігається зупинення клітинного циклу і реплікації ДНК та запуск апоптозу. Функція білка р53 – видалення з пулу тих клітин, які є потенційно онкогенними. Тому, на нашу думку, дослідження його впливу на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія є важливою ланкою у усвідомленні патогенезу даної патології та при визначенні характеру патологічного процесу. Білок р53 в ендометрії визначали у вигляді блідо-коричневого забарвлення ядер клітин (рис. 4).

У контрольній групі та у групах хворих з ПГЕБА та КГЕБА експресія даного протеїну не визначалася, що свідчило про відсутність клітин з ознаками атипії. При атипових формах гіперплазії ендометрія – ПГЕЗА та КГЕЗА – була встановлена чітка тенденція до зростання експресії білка р53, що може бути диференційним критерієм для уточнення характеру процесу.

За даними літератури, у регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії беруть участь не лише естрогени, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи – APUD-системи.

В ендометрії апудоцити розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні

речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації. Тому доцільно провести дослідження стану дифузної ендокринної APUD-системи в ендометрії у нормі та за наявності патології.

Аналіз даних засвідчив, що переважною більшістю APUD-клітин в ендометрії є ЕС-клітини, що продукують серотонін, кількість їх визначала інтенсивність процесів проліферації.

Місцями поодинокі, місцями у формі дрібних скупчень; клітини невеликих розмірів з дрібними нечисельними гранулами, що розміщувались у клітинах переважно перинуклеарно, в окремих – апікально, іноді займали всю цитоплазму клітини.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у контрольній групі у жінок репродуктивного віку спостерігали експресію апудоцитів у кількості 2,2 клітини у полі зору (рис. 5).

При розвитку ПГЕБА інтенсивність експресії у хворих становила 6,3, що свідчить про збільшення рівня у 2,8 разу відповідно до показника контрольної групи. У пацієток 2-ї групи спостерігали підвищення рівня експресії апудоцитів (ЕС-клітин) у 4,2 разу, а при атипових формах (3-я та 4-а групи) – у 6,2 разу.

Дана тенденція визначила, що розвиток атипових форм гіперплазії ендометрія супроводжується інтенсивною експресією ЕС-клітин, що свідчить про значну активацію локальної APUD-системи (рис. 6).

ВИСНОВКИ

Отже, гіперпластичні процеси ендометрія є актуальною медико-соціальною проблемою, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації.

На підставі нових критеріїв патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, створено імуногістохімічний профіль для кожного гістотипу гіперпластичного процесу ендометрія, визначено певні діагностичні детермінанти. А саме – гіперпластичні процеси ендометрія без атипії (ПГЕБА, КГЕБА) у жінок репродуктивного віку характеризуються порушенням балансу між процесами проліферації та апоптозу, що проявляється помірною активацією внутрішньотканинної APUD-системи (збільшення кількості ЕС-клітин до 6–10 у полі зору), відсутністю активації експресії проапоптичного білка р53, збільшенні рівня антиапоптичного білка Bcl-2. Атипові форми гіперплазії ендометрія (ПГЕЗА, КГЕЗА) у жінок репродуктивного віку характеризуються експресією в епітеліальному компоненті проапоптичного білка р53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2 у 2–2,5 разу, вираженою активацією внутрішньотканинної APUD-системи (збільшення кількості ЕС-клітин до 13–14 у полі зору).

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21

ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Кравченко Юлія Володимирівна – Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21; кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*

ORCID ID: 0000-0001-6263-3514

Каленська Ольга Вікторівна – Патологоанатомічне відділення клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вулиця Академіка Заболотного, 21

Нікі Абеді Астанег – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Department of Obstetrics and Gynaecology №3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, 7 Kuchera Str. *E-mail: benyuk@i.ua*

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Department of Obstetrics and Gynaecology №3 Bogomolets National Medical University; Head of the Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str.

ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Kravchenko Yuliia V. – Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str. Department of Obstetrics and Gynecology №3 Bogomolets National Medical University. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6263-3514

Kalenska Olga V. – Head of the pathological and anatomical department of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str.

Niki Abedi Astaneg – Department of Obstetrics and Gynecology №3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, 7 Kuchera Str.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: benyuk@i.ua*

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; Центр женского здоровья клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21

ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Кравченко Юлия Владимировна – Центр женского здоровья клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21; Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6263-3514

Каленская Ольга Викторовна – Патологоанатомическое отделение клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21

Ники Абеді Астанег – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

ПОСИЛАННЯ

1. Beniuk V.O., Goncharenko V.M., Kravchenko Yu.V., Hanushchak A.V., Zabudskiy O.V., Kalenska O.V. Justification for staged treatment of patients with endometrial hyperplasia using immunohistochemical technologies. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2019;2 (44):35-42.
2. Beniuk V.O., Goncharenko V.M. Individualization of treatment of women of reproductive and premenopausal age with hyperplastic processes of the endometrium. *Woman's health*. 2014;10:125-30.
3. Vovk Y.B., Horban N.E., Borysiuk O.Iu. Endometrial hyperplasia (clinical lecture). *Woman's health*. 2016;5(111):10-7.
4. Beniuka V.A., editor. Intrauterine pathology. Kyiv: Health of Ukraine; 2013. 206 p.
5. Vdovychenko Yu.P., Holianovskiy O.V., Lopushan I.P. Hyperplasia processes of the endometrium: terminology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. *Women Health*. 2012;6(30):12-9.
6. Goncharenko V.M. Hyperplastic processes of the endometrium. Prognosis, diagnosis, treatment and rehabilitation [avtoreferat]. Kyiv: NMU O.O. Bohomoltsia; 2017. 39 s.
7. Beniuk V.O., Goncharenko V.M., Kalenska O.V., Melnychuk O.P., Kovaliuk T.V. The role of determining the immunohistochemical profile of the endometrium in the treatment of patients of reproductive and perimenopausal age with simple endometrial hyperplasia. *Reproductive endocrinology*. 2016;5(31):49-53.
8. Koviazyn V.A., Vladymyrtseva A.L., Samoilov M.V., Babychenko Y.Y. Hormonal regulation and apoptosis factors in glandular cells of normal and pathological endometrium. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2007;6(2):36-42.
9. Chernyshova A.L., Kolomyets L.A., Yunusova N.V., Kondakova Y.V. Hormonal and metabolic features in patients with hyperplastic processes and endometrial cancer. *Medical Almanac*. 2012;4:36-9.
10. Zhelezov D.M. Differentiated approaches to the treatment of patients with combined hyperplastic processes of the endometrium and myometrium [avtoreferat]. Odesa: Odessa State Medical University; 2010. 20 s.
11. Zaporozhan V.N. Hyperplastic processes of the endometrium. *Endocrine Gynecology Guide*. Moscow: MIA. 1997. 684-710.

12. Zaporozhan V.N., Vykhliaeva E.M., Zhelezov B.Y. Dysfunctional uterine bleeding. Endocrine Gynecology Guide. Moscow: 2000. 768 p.
13. Dobrokhotova Yu.E., Venedyktova M.H., Zadonskaia Yu.N. Modern ideas about the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Baku. 2007;9:7-20.
14. Goncharenko V.M., Rosh L.H., Tybin Yu.V., Kalenska O.V., Melnychuk O.P. Organization and conduct of immunohistochemical studies. Metod. recommendations. Kyiv; 2015. 33 p.
15. Tatarchuk T.F., Zaporozhan V.N., Dubinina V.H., Kosei N.V. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. Reproductive endocrinology. 2012;1(3):5-12.
16. Tatarchuk T.F., Kovalenko E.P., Kubyskin A.V., Fylenenko T.H. Endometrial hyperplasia and inflammation: assessment of leukocyte infiltration and proinflammatory cytokine levels. Woman's health. 2011;7(63):142-5.
17. Tatarchuk T.F., Yefimenko O.O., Mihaichuk M.V. Complex therapy of endometrial hyperplastic processes in women with reproductive diseases. Medicines of Ukraine. 2010;3(12):32-5.
18. Tatarchuk T.F., Burlaka E.V. Modern principles of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. Woman's health. 2003;16(4):107-14.
19. Tatarchuk T.F. et al. The current principle of diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. Method. recommendations. Kyiv; 2005.
20. Tatarchuk T.F. Endocrine gynecology. Kyiv; 2003. 147 p.
21. Tatarchuk T.F. et al. The current principle of diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. Method. recommendations. Kyiv; 2005.
22. Tatarchuk T.F. Hyperplastic endometrial processes. What is new? Reproductive endocrinology. 2015;5(25):7-13.
23. Tatarchuk T.F., Burlaka O.V., Korinna K.O. Drug therapy of hyperplastic processes of the endometrium. Liki and life. 2005;1:100-1.
24. Tatarchuk T.F., Reheda S.E. Anti-inflammatory therapy as a component of the complex of treatment of recurrent endometrial hyperplasia. Reproductive health of women. 2007;3:45-9.
25. Bonyuk V.O., Kurochka V.V., Bonyuk C.V., Altibaeva D.M. Menstrual function in women with adenomyosis in combination with hyperplastic processes of endometrium against the background of hormone therapy. Woman's health. 2017.
26. Bonyuk V., Goncharenko V., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013;4(24).
27. Adamyant L.V., Andreeva E.N., Apolihina I.A. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. 2013. 65 p.
28. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:678.e1-6.
29. The Cancer Genome Atlas Research Network Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497:67-73.
30. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29:383-90.
31. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. Cancer. 2000; 89:1765-72.
32. Sherman ME, Ronnett B, loofe O, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. Int J Gynecol Pathol. 2008; 27:318-25.
33. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahim MA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2015; 22:329-34.
34. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. JAmSci. 2013; 417-24.
35. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2016; 23:448-54.
36. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: 547.e1-10.
37. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. Hum Reprod. 2013; 28:2966-71.
38. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:266.e1-12.
39. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecol Oncol. 2014; 133:229-33.
40. Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY, et al. Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25:1010-4.
41. Shan W, Wang C, Zhang Z, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2014; 25:214-20.
42. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Ann Oncol. 2016; 27:262-6.
43. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. BJOG. 2016; 123:1512-9.
44. Yang YF, Liao YY, Liu XL. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment. Gynecol Oncol. 2015; 139:419-23.
45. Li M, Song JL, Zhao Y, et al. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. J Zhejiang Univ Sci B. 2017; 18:1022-5.
46. Gonthier C, Piel B, Touboul C, et al. Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment. Anticancer Res. 2015; 35:6799-804.
47. Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. Int J Gynecol Obstet. 2015; 131:234-9.
48. Salvador S, Scott S, Francis JA, et al. No. 344-Opportunistic salpingectomy and other methods of risk reduction for ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer in the general population. J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39:480-93.
49. Salih Taşkın, Özgür Kan, Ömer Dai et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017; 18:127-32.
50. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22:66-77.
51. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, et al. Does preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia necessitate intraoperative frozen section consultation? Balkan Med J. 2016; 33:657-61.

Статья надійшла до редакції 28.05.2021

Журнал сертифікований для проведення безперервного професійного післядипломного навчання лікарів

Відповіді на запитання слід надсилати до редакції поштою або на електронну адресу.

Ел. адреса: alexandra@professional-event.com

Поштова адреса: 03039, м. Київ, а / с 4.

Необхідний мінімум – 86% правильних відповідей.

Лікарям, які надіслали 86% і більше правильних відповідей, будуть вислані сертифікати Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Актуальність гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена:

- Особливостями клінічної маніфестації
- Зниженням репродуктивного потенціалу
- Частим рецидивуванням
- Високим ризиком малігнізації у перименопаузальний період
- Всі відповіді правильні.

2. Маткова форма безпліддя зумовлена:

- Порушенням процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія
- Порушенням синтезу ФСГ і ЛГ гіпофізом
- Порушенням процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що НЕ пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія
- Хронічною ановуляцією, гіперандрогенією.

3. Гіперплазія ендометрія за класифікацією ВООЗ (1984) поділяється на:

- Залозисту гіперплазію, залозисті поліпи, атипову гіперплазію
- Залозисту і незалозисту гіперплазію
- Залозисту, незалозисту і атипову гіперплазію
- Залозисту гіперплазію, залозисті поліпи, атипову гіперплазію, аденоматозні поліпи.

4. Які форми гіперпроліферативних процесів ендометрія належать до естрогеночутливих?

- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи, атипова гіперплазія
- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи
- Атипова гіперплазія, аденоматозні поліпи
- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи, атипова гіперплазія, аденоматозні поліпи.

5. Чому відносна гіперестрогенія призводить до виникнення гіперпластичних процесів ендометрія?

- Порушується співвідношення проліферативної і секреторної фаз трансформації ендометрія
- Через пригнічення проліферативної фази трансформації ендометрія
- Через пригнічення секреторної фази трансформації ендометрія, проліферативна фаза не порушена
- Відносна гіперестрогенія не може бути причиною виникнення гіперпластичних процесів, вирішальне значення має лише абсолютне підвищення рівня естрогенів.

6. При вираженому ожирінні гіперплазія ендометрія виникає за рахунок підвищення позагонадного синтезу естрогенів, а саме:

- Естріолу
- Естрону
- Естрадіону
- Естріолу, естрадіолу та естрону.

7. Чому зменшення вмісту стероїд-зв'язувального глобуліну призводить до гіперестрогенії?

- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з естрогенами, що призводить до відносної гіперестрогенії
- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з андрогенами, виникає абсолютна гіперестрогенія
- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з андрогенами, формується надлишок вільних естрогенів
- Стероїд-зв'язувальний глобулін у разі його дефіциту зв'язується лише з естріолом, інші вільні фракції естрогенів є причиною гіперестрогенії.

8. Атипова гіперплазія ендометрія характеризується:

- Значним зростанням числа естрогенових і прогестеронових рецепторів
- Значним зростанням числа естрогенових рецепторів у поєднанні з різким зниженням числа прогестеронових рецепторів
- Різким зниженням числа естрогенових рецепторів та надмірною кількістю прогестеронових рецепторів
- Різким зниженням числа естрогенових і прогестеронових рецепторів.

9. Які форми гіперплазії з вірогідністю 100% переходять в інвазивну карциному?

- Мікросателітно стабільні
- Мікросателітно нестабільні внаслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1
- Мікросателітно нестабільні внаслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH6, MSH25, MSH32
- Жодна з форм гіперплазії не має 100% вірогідності переходу в інвазивну карциному.

10. Апоптоз включає такі послідовні фази:

- Активація сигналу – індукція апоптозу, регуляція і виконання (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження
- Активація сигналу – індукція апоптозу, структурне клітинне пошкодження, контроль клітинного пошкодження
- Активація сигналу – преіндукція апоптозу, індукція апоптозу з подальшим виконанням (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження.

11. Внаслідок чого максимальний рівень апоптозу спостерігається за два дні до початку менструації?

- Внаслідок зниження рівнів естрогену і прогестерону до кінця циклу
- Внаслідок циклічної експресії білка Bcl-2, який інгібує процеси апоптозу
- Внаслідок активації APUD-системи лише у другу фазу менструального циклу
- Правильні відповіді – 1 і 2
- Усі відповіді правильні.