

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2011 • Том 5 • № 1

**Особенности прегравидарной подготовки
у женщин с инфекционным генезом
невынашивания беременности**

**Течение беременности и родов
у пациенток с ожирением**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПНЫХ РИЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Литвинова Н.А., Задонская Ю.Н.

Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

В статье отражены современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии гиперплазии эндометрия. Приведено патогенетическое обоснование использования Люкрин-депо, обеспечивающего влияние на ключевые молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов с целью фармакологической коррекции данной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, матриксные металлопротеиназы, Люкрин-депо.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает особое место в структуре гинекологической заболеваемости. Высокая распространенность данной патологии, связь с различными нарушениями менструального цикла и эндокринопатиями, риск предраковых изменений и рака эндометрия – все это определяет актуальность проблемы лечения гиперпластических процессов слизистой оболочки матки [2,5]. Применяемая в настоящее время гормональная терапия имеет различную эффективность, вплоть до полной нечувствительности к лечению гормонами, что объясняется не только различным содержанием половых гормонов, но и состоянием рецепторного аппарата матки [1,3,4].

Современные представления о молекулярно-биологических механизмах развития пролиферативных процессов предполагают наличие важного фактора регуляции тканевой перестройки — экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), находящегося под воздействием специфических протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ.

ММП представляют собой группу родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз. Известно, что эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза и их экспрессия активируется в

условиях интенсивной тканевой перестройки. Естественными антагонистами ММП, регулирующими и модулирующими их активность, являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые, так же как и ММП, экспрессируются во всех органах [6,7].

Цель исследования — улучшение качества лечения ГЭ в пременопаузе с учетом клинко-морфологических и молекулярно-биологических данных.

Нами было проведено комплексное обследование 33 пациенток пременопаузального возраста (основная группа). Критерии включения пациенток: гистологически верифицированный диагноз ГЭ, выскабливание эндометрия в анамнезе по поводу ГЭ, неэффективность предшествующей терапии гестагенами.

После получения результатов патоморфологического исследования эндометрия 33 пациенткам основной группы в качестве гормональной терапии назначался препарат Люкрин-депо 3,75 мг внутримышечно, 1 инъекция каждые 28 дней в течение 6 месяцев.

Контрольную группу составили 30 женщин пременопаузального возраста, которым было выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание (РДВ) по поводу кровотечения. Средний возраст пациенток контрольной группы составил $48,6 \pm 1,35$ лет.

Иммуногистохимические (ИГХ) реакции ставили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах эндометрия. В качестве первичных специфических антител использовались моноклональные антитела к MMP-1 (LabVision, 1:100), к MMP-9 (LabVision, 1:50) и к TIMP-1 (LabVision, ready to use, 7 ml). Для метки вторичных антител использовался авидин-биотин-овый комплекс (UltraV HRP polymer KIT, LabVision). Ставили негативный и позитивный контроль. Результаты ИГХ реакций для MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 оценивались в баллах полуколичественным методом по количеству позитивно окрашенных клеток (R. Colvin, A. Bhan, R. Cluskey, 1995).

Молекулярно-биологическое исследование экспрессии генов MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 включало в себя выделение тотальной РНК, постановку обратной транскрипции, анализ экспрессии изучаемых генов путем определения концентрации кДНК на приборе Real-time PCR («RotorGene 6000», фирма «Corbett Research») с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green I (ЗАО «Синтол», Россия) методом относительного количественного анализа ($\Delta\Delta C_t$). Уровень продукции мРНК каждого фактора в пролиферативном эндометрии принимался за единицу.

Основной жалобой при поступлении пациенток основной группы были кровянистые выделения из половых путей (у 63,64% пациенток). У 36,36% больных ГЭ были выявлены при контрольном обследовании (УЗИ органов малого таза).

РДВ в анамнезе было у всех больных основной группы. При этом были выявлены различные формы гиперпластических процессов, по поводу чего пациентки получали терапию гестагенами. Неоднократное РДВ под контролем гистероскопии (более двух) было выполнено у 42,42% больных.

При УЗИ малого таза не было данных за патологию яичников. Средняя величина М-эхо у пациенток с ГЭ составила $11,71 \pm 2,51$ мм в т.ч. на фоне кровотечения, в контрольной группе – $6,77 \pm 1,57$ мм ($p < 0,05$).

При гистологическом исследовании соскобов из полости матки пациенток основной групп у 54,55% больных выявлены морфологические признаки простой формы типичной гиперплазии эндометрия (ПГЭ), в 45,45% случаев – сложной гиперплазии (СГЭ). На основании гистологического заключения пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: ПГЭ – IA, СГЭ – IB подгруппа. При морфологическом исследовании слизистой оболочки матки женщин контрольной группы в 28 (93,3%) случаях выявлен эндометрий фазы пролиферации, в 2 (6,7%) случаях – фазы секреции.

Было выявлено многократное повышение уровня экспрессии мРНК MMP-1 и мРНК MMP-9 на фоне снижения экспрессии гена TIMP-1 в гиперплазированном эндометрии (рис. 1), что коррелирует с данными, полученными при ИГХ исследовании (рис. 2), и свидетельствует о глубоких нарушениях ферментативной

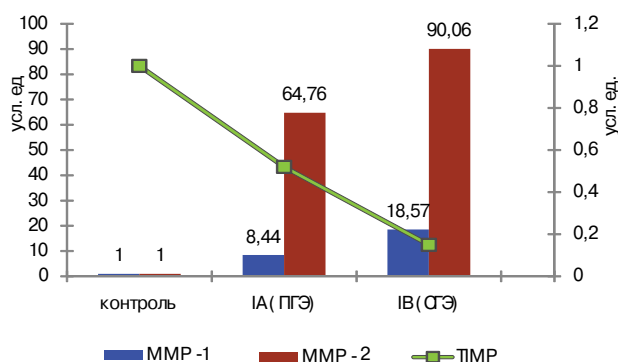


Рисунок. 1. Экспрессия MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 в эндометрии.

активности экстрацеллюлярного матрикса, более выраженных при СГЭ. Следствием нарушения динамического взаимодействия системы металлопротеиназ и их тканевого ингибитора является изменение нормального протекания циклических процессов роста и деградации эндометрия.

Возрастание активности металлопротеиназ в гиперплазированном эндометрии способствует протеолитической деградации слизистой оболочки матки и ее отторжению аналогично менструальной реакции в процессе физиологических циклических изменений. С другой стороны, снижение TIMP-1, способного лимитировать деградацию эндометрия и поддерживать его способность к регенерации, может существенно влиять на продолжительность аномального маточного кровотечения, замедляя процесс реэпителизации слизистой оболочки матки.

Эффективность проводимой терапии оценивали через 6 месяцев от начала курса лечения.

При анализе жалоб пациенток установлено, что на фоне гормонального лечения через три месяца после первой инъекции препарата менструации прекратились у большинства женщин (94,4% больных IA и 93,3% IB подгрупп); через 6 месяцев от начала курса гормонотерапии аменорея отмечалась у всех 33 пациенток основной группы. Основной жалобой больных являлось появление на фоне лечения симптомов гипострогенного состояния.

Согласно разработанному в клинике протоколу исследования для более детального изучения воздействия Люкрин-депо на молекулярные механизмы развития пролиферативных процессов эндометрия, у всех пациенток через 6 мес. была взята биопсия «цуговой» кюреткой. Морфологическая картина полученного материала в большинстве случаев (61,1% в IA подгруппе и 60% в IB подгруппе) соответствовала атрофии эндометрия. У 1 пациентки IB подгруппы выявлена персистенция сложного морфологического варианта ГЭ без атипии. У 38,9% пациенток IA подгруппы и у 33,3% – IIB – ЦУГ был не информативен.

Таким образом, согласно результатам клинко-лабораторного обследования, лечение оказалось неэффективным в 1 (3,03%) случае применения инъекций Люкрин-депо. Эффективность гормональ-

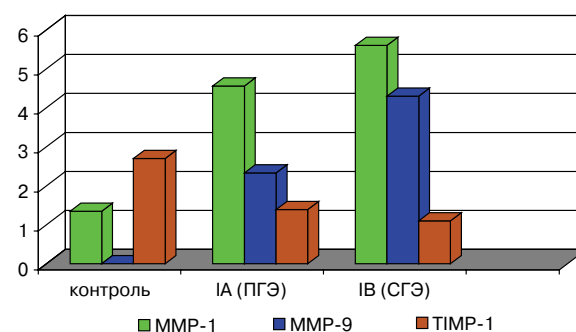


Рисунок. 2. Содержание MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 в эндометрии (в баллах).

ной терапии у женщин с простой гиперплазией эндометрия (100%) оказалась выше, чем в подгруппе сложной ГЭ (93,3%), однако различия между показателями в подгруппах не достоверны ($p>0,05$). Следует отметить, что среди женщин, у которых отсутствовал эффект от лечения, ни в одном случае мы не наблюдали прогрессирования процесса, патоморфологический диагноз при контрольном исследовании соответствовал исходному.

При молекулярно-биологическом исследовании выявлено повышение уровней экспрессии мРНК MMP-1 и мРНК MMP-9 в эндометрии пациенток, получавших гормональное лечение. Увеличение металлопротеиназной активности ткани эндометрия после лечения люкрин-депо происходило на фоне снижения уровня экспрессии и накопления TIMP-1 (табл. 1).

Показатель	IA (ПГЭ) (n=18)		IB (СГЭ) (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MMP-1	8,44	89,25*	16,84	86,61*
MMP-9	61,34	540,15*	84,97	518,05*
TIMP-1	0,51	0,43	0,16	0,14

Таблица 1. Сравнительный анализ уровней экспрессии MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 в эндометрии пациенток до и после проведенного курса лечения (относительные значения, усл.ед.).

* – $p<0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателями до лечения

Как видно из таблицы 2, повышенная экспрессия вышеуказанных маркеров в эндометрии больных основной группы после гормональной терапии ассоциировалась с увеличением ИГХ показателей MMP-1 и MMP-9. При оценке ИГХ реакций антиген TIMP-1 в исследуемых образцах практически не определялся,

что предполагает блокаду синтеза данного белка на посттрансляционном уровне. Повышение активности ферментов экстрацеллюлярного матрикса свидетельствует о выраженных процессах тканевой перестройки, способствует развитию атрофии эндометрия у пациенток, получавших Люкрин-депо в качестве лечения гиперплазии эндометрия. Следует отметить, что во всех исследованных образцах источником активного синтеза MMP являлся стромальный компонент слизистой оболочки матки.

Показатель	IA подгруппа (ПГЭ) (n=18)		IB подгруппа (СГЭ) (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MMP-1	4,44±0,3	5,44±0,2*	5,6±0,3	5,8±0,2
MMP-9	2,39±0,2	4,33±0,3*	4,2±0,2	4,6±0,4
TIMP-1	1,4±0,1	0	1,2±0,1	0

Таблица 2. Сравнительный анализ содержания MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 в эндометрии пациенток до и после проведенного курса лечения ($M\pm m$, баллы).

* – $p<0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателями до лечения

Таким образом, лечебный эффект люкрин-депо при терапии ГЭ реализуется на молекулярном уровне, оказывая влияние на механизмы, вовлеченные в патогенез данной патологии. Люкрин-депо оказывает существенный эффект на ЭЦМ, который играет важную роль в развитии ГЭ. Обусловленная ГнРГа атрофия эндометрия сопровождается увеличением экспрессии MMP с сопутствующим уменьшением экспрессии TIMP-1, что может обеспечивать благоприятную среду для деградации ЭЦМ.

Следовательно, Люкрин-депо может использоваться при терапии ГЭ у пациенток с предшествующей неэффективной терапией гестагенами.

Литература:

- Болиева Г.У. Доброкачественные заболевания молочных желез при гиперпластических процессах эндо- и миометрия. Автореф. дис. ...к.м.н. – Душанбе, 2006. – 16 с.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ст.-Петербург, Фолиант, 2002, 542 с.
- Задонская Ю.Н., Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузе:

современные аспекты патогенеза и лечения. // Автореф. дисс. к. м. н. – М., 2008. – 25 с.

- Литвинова Н.А. Состояние эндометрия у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия, перенесших эмболизацию маточных артерий в пременопаузальном периоде// Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009. – 28 с.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова

Т.Я. Гинекологическая эндокринология. Москва, Медицина, 1993, 499 с.

- Curry T.E., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. Endocr. Rev., 2003, Vol. 24, N 4, P. 428–465.
- Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front. Biosci., 2006, N 11, P. 1696–1701.

USE OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS IN TREATMENT OF RECURRENT PRE-MENSTRUAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Dobrokhotova Yu. E., Saprykina L.V., Litvinova N.A., Zadonskaya Yu.N.

Department of obstetrics and gynecology of Moscow Faculty of GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrav

Summary: This article presents modern insights into the pathogenesis of endometrium hyperplastic processes, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, and their role in development of endometrium hyperplasia. A pathogenetic substantiation is given for use of Lucrin Depot, which affects the key molecular mechanisms of development of hyperplastic processes, with the objective of pharmacological correction of this pathology.

Key words: endometrium hyperplasia, matrix metalloproteinases, Lucrin Depot.