



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45192 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТИПОВОЇ ТРАНСФОРМНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

1

2

(21) u200905856

(22) 09.06.2009

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ГРИЩЕНКО ВАЛЕНТИН ІВАНОВИЧ, КАЧАЙ-ЛО ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія в перимено-

паузі у жінок з абдомінальним ожирінням, що включає визначення предикторів неопластичної трансформації ендометрія, який відрізняється тим, що у жінок з абдомінальним ожирінням в сироватці крові визначають вміст sFas і в випадку клінічно визначеної гіперплазії ендометрія та підвищеного вмісту sFas визначають формування ризику розвитку атипової трансформації.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гінекології, і може бути використаною для визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія в перименопаузі у жінок з абдомінальним ожирінням (АО).

Гіперпластичні процеси заслуговують на пильну увагу у зв'язку з ризиком малігнізації деяких форм цієї патології. До передраку відносять атипову гіперплазію (аденоматоз) ендометрія (дифузна й осередкова форми). Особливу онкологічну настороженість викликає аденоматоз з інтенсивною проліферацією та атипізмом залозистого епітелію, а також атипова гіперплазія в базальному шарі ендометрія, у зв'язку з чим раннє визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія є актуальною задачею сучасної гінекології.

Відомий спосіб визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія, що включає реєстрацію порушення функції яєчників. Порушення функції яєчників, що супроводжуються хронічною ановуляцією в репродуктивному віці і в перименопаузі розглядають як чинник ризику розвитку гіперплазії ендометрія [Коломиец Л.А., Чернышѐва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия /Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с].

Чинником розвитку гіперплазії ендометрія є також ендогенна гіперестрогенія. Абсолютна гі-

перестрогенія з надмірною секрецією естрогену має велике клінічне значення, оскільки її викликають в основному естрогенпродукувальні пухлини яєчників, що нечасто зустрічаються, при яких, однак, гіперплазія ендометрія відмічається в 46,7-93,5% випадків. У зв'язку з цим пацієнтки з гранульозоклітинними пухлинами яєчників віднесені до групи ризику щодо гіперплазії ендометрія [Коломиец Л.А., Чернышѐва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия /Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). //Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

До чинників, що в 2-2,5 рази збільшують ризик розвитку атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ), відносять також ранні менархе (до 12 років) і пізню менопаузу (після 50 років), що певною мірою теж може бути обумовлено гіперестрогенією [Коломиец Л.А., Чернышѐва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия /Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). //Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

(19) UA (11) 45192 (13) U

ные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

Причиною екстраваріальної гіперестрогенії є порушення функції печінки, аж до її цирозу, унаслідок чого зменшується нейтралізація естрогену в печінці. Важливе значення має також гіперплазія або аденома кіркового шару надниркових залоз [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116 с; Медицина климактерия/Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

Роль ожиріння як патологічного стану, що сприяє розвитку гіпернеопластичних процесів ендометрія, можна розглядати в декількох аспектах: по-перше, як джерело ендогенного утворення естрогену з андрогенів; по-друге, як комплекс метаболічних порушень, що створюють потенційні умови для розвитку пухлин [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия/Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с; Подзолкова И.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л., Топольская И.В. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. // Акушерство и гинекология. - 2003. - №6. - С.28-33; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

Проте не тільки кількість, але й характер розподілу жирової клітковини може впливати на ступінь ризику розвитку АГЕ. Абдомінальний тип ожиріння часто супроводять і інші метаболічні порушення у вигляді вираженої гіперінсулінемії, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, які в сукупності, власне, й складають метаболічний синдром [Подзолкова И.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л., Топольская И.В. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. // Акушерство и гинекология. - 2003. - №6. - С.28-33; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

Інсулін є не тільки основним глюкорегуляторним гормоном, але й потенційним модулятором проліферативної активності клітин тканини ендометрія та яєчників. Додатковим аргументом на користь можливої ролі інсуліну при проліферативних процесах ендометрія, ймовірно, може бути той факт, що цукровий діабет збільшує ризик розвитку гіперплазії ендометрія приблизно вдвічі [Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

У регуляції проліферативної активності клітин ендометрія разом з естрогеном бере участь низка біологічно активних сполук, таких як поліпептидні чинники росту, цитокіни, метаболіти арахідонової кислоти, а також система клітинного і гуморального імунітету [Подзолкова И.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л., Топольская И.В. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. // Акушерство и гинекология. - 2003. - №6. - С.28-33; Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). // Журнал АМНУ. - 2003. - №3. - С.423-437].

На даний час відомо, що апоптоз також відіграє важливу роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи: перш за все це участь у фолікулогенезі та атрезії фолікулів, регресії жовтого тіла в яєчниках, а також у регуляції життєздатності клітин ендометрія. У літературі упродовж останніх років досить широко обговорюється значення порушень апоптозу в розвитку проліферативних процесів у матці, яєчниках, молочних залозах [Федосов А.В., Семейкин А.В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей. // Вопросы онкологии. - 2003. - Т.49, №1. - С.9-18]. Оцінка апоптозу, як однієї з можливих причин розвитку проліферативних змін ендометрія, є важливою для вдосконалення методів терапії.

Таким чином, як критерії для виявлення пацієнток, які складають групу високого ризику розвитку гіпер- і неопластичних процесів ендометрія, слід розглядати такі чинники, як вік, характер становлення та особливості менструальної і генеративної функції, термін настання менопаузи, гормональний статус, наявність обтяженої спадковості, супутньої гінекологічної патології, екстрагенітальних захворювань (таких, як ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та ін.), стан системи клітинного та гуморального імунітету, обмін біологічно активних сполук, механізм апоптозу тощо.

Як скринінгове обстеження жінок (диспансеризація) використовують цитологічний метод вивчення вмісту матки, отриманого шляхом аспірації, яку здійснюють у другій фазі менструального циклу [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия/ Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с].

Інформативні дані можна отримати при визначенні товщини ендометрія за допомогою ехоскопії, використовуючи вагінальний датчик. Про гіперплазію можна говорити при товщині ендометрія 15 ± 0.4 мм, про поліпоз - при 16.8 ± 0.7 мм, аденокарциному слід запідозрити при товщині ендометрія 20.1 ± 0.4 мм. Властивими гіперплазії ендометрія ехоскопічними ознаками є: наявність ехопозитивних та ехонегативних включень у вигляді дрібних пензликів і ехопозитивних утворень різної величини [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эн-

дометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия/ Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с].

З діагностичною метою застосовують також гістерографію; на рентгенограмі при залозистій гіперплазії виявляють фестончастість контурів, особливо виражену у верхньому сегменті та у дна матки [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия/ Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с].

Основним методом діагностики гіперпластичних процесів є діагностичне вишкрібання матки і подальше гістологічне дослідження отриманого матеріалу. Вишкрібання ендометрія рекомендується проводити напередодні очікуваної менструації або на самому початку появи кров'яних виділень. При цьому необхідно видалити всю слизову оболонку, включаючи ділянку дна матки і маткових трубних кутів, де нерідко розташовуються вогнища аденоматозу та поліпи. З цією метою вишкрібання ендометрія проводять під контролем гістероскопі. Видалену слизову оболонку направляють на гістологічне дослідження, яке є найбільш достовірним методом діагностики гіперпластичних процесів і визначення характеру даної патології (залозистокістозна гіперплазія, АГЕ - аденоматоз дифузний, осередковий; поліпи - залозистий, аденоматозний, фіброзний) [Коломиец Л.А., Чернышёва А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарёва Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. - Томск: Издательство НТЛ, 2003. - 116с; Медицина климактерия/ Под ред. В.П.Сметник. - М., ООО „Изд-во Литера“, 2006. - 847с].

Даний спосіб визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія в перименопаузі у жінок є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Гіперпластичні процеси ендометрія, будучи проліферативними, гормонально - обумовленими захворюваннями, при тривалому перебігу і частому рецидивуванні можуть бути середовищем, на якому можливий розвиток злоякісного ураження. Проте залежність між гіперпластичними процесами і канцерогенезом в ендометрії залишається суперечливою. Суперечливим є перехід гіперплазії ендометрія в рак. Встановлення зв'язку між цими двома станами може мати клінічне значення для скринінгу та ідентифікації груп ризику. Резистентність до загибелі шляхом апоптозу може відіграти фундаментальну роль при злоякісному переродженні клітин. У зв'язку з цим необхідний пошук маркерів, клітин, що дозволяють відрізнити нормальний ріст, контрольований процесом апоптозу, від проліферації трансформованих клітин.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів визначення ризику розвитку атипової

трансформної гіперплазії ендометрія в перименопаузі у жінок з абдомінальним ожирінням.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі визначення ризику розвитку атипової трансформної гіперплазії ендометрія в перименопаузі у жінок, що включає визначення предикторів неопластичної трансформації ендометрія, згідно з корисною моделлю, у жінок з абдомінальним ожирінням в сироватці крові визначають вміст sFas і в випадку клінічно визначеної гіперплазії ендометрія та підвищеному вмісту sFas визначають формування ризику розвитку атипової трансформації.

Спосіб виконують наступним чином.

В сироватці крові визначають вміст sFas. В випадку клінічно визначеної гіперплазії ендометрія та підвищеному вмісту sFas визначають формування ризику розвитку атипової трансформації.

Специфічність визначення вмісту sFas як предиктора неопластичної трансформації ендометрія та його кількісні значення визначені експериментально:

Середній вік пацієнток склав $49,22 \pm 0,31$ років. Пацієнтки основної групи до вишкрібання матки (за винятком 8 жінок) пред'являли скарги на маткові кровотечі різної інтенсивності циклічного (25) і ациклічного (44) характеру. У пацієнток з менорагіями тривалість менструального циклу коливалася в межах 21-30 днів, тривалість кровотечі складала 7-10 днів, нерідко при цьому відзначалися пре- чи постменструальні виділення, що мають ациклічні кровотечі тривалістю від 7 до 25 днів виникали переважно з інтервалами від 60 до 80 днів. Больові відчуття внизу живота турбували 36 пацієнток. У 28 жінок дисфункціональні маткові кровотечі розвинулися на тлі сполученої патології ендометрія: лейоміома (до розмірів 8-тижневої вагітності) виявлена в 19 випадках, аденоміоз - у 7 спостереженнях. II і III групи формувалися на підставі висновку про неатипову гіперплазію ендометрія, у II групі практично не реєструвалися випадки комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (тільки в 2-х пацієнток - 7,4%), а у III групі їхнє число досягло 8 (25%).

Отримано наступні результати вмісту sFas:

Ia - $0,86 \pm 0,31$ нг/мл, Ib - $8,21 \pm 0,63$ нг/мл ($p_{Ia-Ib} < 0,05$),

II - $7,14 \pm 0,89$ нг/мл ($p_{Ia-II} < 0,05$, $p_{Ib-II} > 0,05$),

III - $13,78 \pm 2,11$ нг/мл ($p_{II-III} < 0,05$),

IV - $19,86 \pm 2,03$ нг/мл ($p_{II-IV} < 0,05$, $p_{III-IV} > 0,05$).

Аналізуючи рівень sFas, можна сказати, що мінімальним його вміст був у Ia підгрупі, у всіх інших групах - вірогідно вище, однак у II групі, його концентрація була вірогідно нижче, ніж у групах з АО, за винятком Ib підгрупи. Максимальним його рівень був у групі АГЕ, показник III групи йому вірогідно уступав, перевищуючи, однак, показник Ib підгрупи. Тобто групи жінок з АО відрізнялися підвищеним вмістом sFas, особливо при сполученні з гіперплазією ендометрія, а найбільшою мірою - при АГЕ.

Спосіб ілюструє наступний приклад його клінічного використання.

Приклад. Приклад. Хвора П., 48р. Вважає себе хворою з моменту появи кров'янистих виділень із статевих шляхів.

Менструації з 12 років, по 5 днів через 26 днів, нерегулярні, хворобливі, рясні.

13 років хворіє на цукровий діабет 2 типу.

Вагітностей - 5, пологи -1 нормальні, аборти - 4 без ускладнень.

Гінекологічні захворювання: ерозія шийки матки - діатермокоагуляція після пологів.

Об'єктивно: ріст 174см, вага 89кг, артеріальний тиск 130/90мм. рт. ст., t тіла 36,6, пульс 74уд. у хв., об'єм талії 89см, об'єм стегон 104см.

Загальний стан задовільний. Шкірні покриви блідо-рожеві. Язик чистий, вологий. Молочні залози м'які, соски чисті. Мастопатії немає.

Живіт м'який, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі. Виділення кров'яністі.

Status genitalis: Зовнішні полові органи розвинуто звичайно. Рослинистість за жіночим типом. Піхва ємна, вільна для дослідження.

У дзеркалах: епітелій піхви не ерозований. Епітелій шийки матки не ерозований.

Бімануально: шийка матки циліндричної форми. Тіло матки незначно збільшено, щільне, безболісне при зсуві. Придатки: ліворуч - без особливостей, праворуч - без особливостей.

Склепіння глибокі, вільні. Виділення кров'яністі, зі згустками.

Діагноз: Дисфункціональна маткова кровотеча.

Остаточний діагноз: Дисфункціональна маткова кровотеча. Цукровий діабет 2 типу.

Обстеження: флюорографія грудної клітини - норма; цукор крові (м/Моль) - 12,75; аналіз виділень - норма; цитологія - норма; ВІЛ - негативний; HbSAg - норма; RW - негативний; УЗД - М-ехо - 12мм

Висновок: Гіперплазія ендометрія.

Зроблено вишкрібання порожнини матки з діагностичною і лікувальною метою.

Додаткове дослідження: визначений в сироватці крові вміст sFas (нг/мл) -16,78 (контроль - 0,86±0,31).

Висновок: гіперплазія ендометрія, ризик розвитку атипової гіперплазії ендометрія.

Гістологія: Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (залозисто-поліпозна гіперплазія).

Мікроскопічно: розташування залозистих крипт - хаотичне, безладне. Останні округлої форми найчастіше з зірчастим просвітом. Епітелій, що вистилає залози, наближається до циліндричного з нечітко вираженими краями в апікальній частині. Іноді низький, циліндричний, з рівним апікальним краєм. Ядра з нечисленними ядерцями.

Хвора поставлена на диспансерний облік.