

Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторными нарушениями

А.Р. Тен[✉], Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. После эпизода аномального маточного кровотечения особенно важно восстановление рецептивности эндометрия как для профилактики рецидива аномального маточного кровотечения, так и для дальнейшей реализации репродуктивных планов женщины.

Цель. Изучить экспрессию стероидных рецепторов эндометрия у женщин репродуктивного возраста после эпизода аномального маточного кровотечения, обусловленного овуляторной дисфункцией, на фоне гормональной терапии микронизированным прогестероном или комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и диеногестом.

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование. В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте 18–40 лет, наблюдавшихся с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овуляторной дисфункцией, на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ в ГАЗ СО ГКБ №40 г. Екатеринбурга в период с 2016 по 2018 г., получавших после эпизода кровотечения комбинированный оральный контрацептив с биоидентичным эстрогеном и диеногестом или микронизированный прогестерон.

Результаты. На фоне проводимой терапии выявлены различные изменения экспрессии эстрогенных и прогестероновых рецепторов в стромальном и железистом компоненте эндометрия на протяжении 6 мес наблюдения.

Обсуждение. Изменение экспрессии стероидных рецепторов и рецептивность эндометрия на фоне гормонотерапии имеют схожую динамику, хотя есть определенные тенденции, позволяющие выбрать тот или иной вариант гормонального препарата.

Заключение. В связи с отсутствием полного восстановления экспрессии стероидных рецепторов и рецептивности эндометрия даже на протяжении 6 мес применения гормональных препаратов короткие курсы гормональной реабилитации после аномального маточного кровотечения, обусловленного овуляторной дисфункцией, недостаточны, требуются постоянная гормональная контрацепция или периодические курсы прогестагенов для предотвращения рецидива пролиферативного процесса в эндометрии.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, овариальная дисфункция, эстрогенные рецепторы эндометрия, прогестероновые рецепторы эндометрия, комбинированный оральный контрацептив, диеногест, микронизированный прогестерон

Для цитирования: Тен А.Р., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторными нарушениями. Гинекология. 2022;24(4):283–288. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201746

ORIGINAL ARTICLE

Endometrial receptivity during hormonal therapy in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding due to ovulatory disorders

Angelica R. Ten[✉], Tatyana A. Oboskalova, Anna V. Vorontsova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. After an episode of abnormal uterine bleeding, it is of critical importance to restore endometrial receptivity to prevent the recurrence of abnormal uterine bleeding and implement reproductive plans.

Aim. To study endometrial steroid receptor expression in women of reproductive age after an episode of abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction during micronized progesterone or combined oral contraceptive therapy with bioidentical estrogen and dienogest.

Materials and methods. A cohort prospective study was conducted. The study included 70 females aged 18–40 years who were observed with abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction at the Department of Obstetrics and Gynecology of Ural State Medical University based at the Yekaterinburg Municipal Hospital №40 from 2016 to 2018. After a bleeding episode, the patients received a combined oral contraceptive with bioidentical estrogen and dienogest or micronized progesterone.

Results. During therapy, variable changes in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stromal and glandular components of the endometrium during the 6-month follow-up were observed.

Discussion. Changes in steroid receptor expression and endometrial receptivity during hormone therapy are similar, although certain trends are identified which can guide the choice of hormone therapy.

Conclusion. Due to the lack of complete recovery of steroid receptor expression and endometrial receptivity, even 6 months after hormonal treatment, short courses of hormonal rehabilitation after abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction are not sufficient, and permanent hormonal contraception or periodic courses of progestogens are required to prevent a relapse of the endometrial proliferation.

Keywords: abnormal uterine bleeding, ovarian dysfunction, endometrium estrogen receptor, endometrium progesterone receptor, combined oral contraceptive, dienogest, micronized progesterone

For citation: Ten AR, Oboskalova TA, Vorontsova AV. Endometrial receptivity during hormonal therapy in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding due to ovulatory disorders. Gynecology. 2022;24(4):283–288. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201746

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тен Анжелика Рагиповна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: tenar79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6349-9756

[✉]Angelica R. Ten – Assistant, Ural State Medical University. E-mail: tenar79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6349-9756

Введение

Большинство исследований, посвященных проблеме аномальных маточных кровотечений (АМК), проведено у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, клинические рекомендации также сосредоточены в основном на пери- и постменопаузальных АМК [1–4]. Проблема АМК именно в репродуктивном возрасте остается до конца не решенной, хотя в этой ситуации речь идет не только о сохранении здоровья женщины, но и о реализации ее репродуктивной функции [1, 2].

АМК в репродуктивном возрасте ассоциированы с различными видами функциональных и органических нарушений репродуктивной системы женщин. В частности, одной из наиболее частых причин является нарушение соотношения эстрогенов и прогестагенов, воздействующих на ткань-мишень – эндометрий, поэтому по классификации The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) они регистрируются как АМК-О [4]. Эндометрий является гормоночувствительной тканью, и его функционирование зависит от изменений уровня половых гормонов [5, 6]. В свою очередь, чувствительность ткани к гормональному воздействию определяется количеством и функциональной активностью эстрогенных и прогестероновых рецепторов [7, 8]. Морфологическое состояние эндометрия при АМК-О может быть различным: от неполноценной секреции до гиперплазии, в том числе атипичической [1, 3]. В таких случаях АМК-О переходит в разряд АМК-М согласно FIGO [4]. После остановки АМК хирургическим или консервативным способом важно восстановление рецептивности эндометрия как для профилактики рецидива АМК, так и для дальнейшей реализации репродуктивных планов пациенток.

Цель исследования – изучение экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам у женщин репродуктивного возраста после эпизода АМК-О, обусловленного овуляторной дисфункцией, на фоне гормональной терапии микронизированным прогестероном или комбинированным оральным контрацептивом (КОК) с биоидентичным эстрогеном и диеногестом.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ в ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга (главный врач – А.И. Прудков) в период с 2016 по 2018 г. проведено когортное проспективное исследование, в котором приняли участие 70 женщин в возрасте 18–40 лет, средний возраст 30,3 (4,9) года, наблюдавшихся с АМК-О. Всем женщинам с целью остановки кровотечения выполнены электрическая вакуумная аспирация или выскабливание эндометрия в условиях гинекологического стационара под внутривенным обезболиванием под контролем гистероскопии. После эпизода кровотечения с целью профилактики рецидива АМК и коррекции патологического состояния эндометрия назначалась гормональная терапия. С этой целью пациентки разделены на 2 группы, рандомизация проводилась с применением программы – генератора случайных чисел Rand Stuff: 1-й группе пациенток (n=35)

Табл. 1. Оценка характера экспрессии по показателю H-Score (количественная оценка)

Table 1. Assessment of the expression pattern using H-Score (quantitative assessment)

Процент окрашенных клеток, %	Характер экспрессии
0–10	Отсутствие экспрессии
11–100	Слабая экспрессия
101–200	Умеренная экспрессия
201–300	Выраженная экспрессия

назначался КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом, 2-й группе (n=35) – микронизированный прогестерон.

Для оценки рецепторного аппарата эндометрия и его морфологического строения на фоне гормонального лечения и после его завершения проводилась пайпель-биопсия, на 23–25-й день менструального цикла через 3 и 6 мес гормональной терапии.

Материал эндометрия, полученный как при первичном исследовании, так и при динамических пробах, фиксировался в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального формалина, затем заливался в парафин. Серии гистологических срезов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону (определение соединительной ткани). Исследование проводилось на микробиологическом микроскопе HUMASCOPE Premium (ЗАО «Аналитика», Россия) с диодным источником освещения 3 Вт, под малым и большим увеличением: 40×/0,65 и 100×/1,25 (иммерсионная микроскопия). В срезах определяли количество, форму, просвет и содержимое железистых крипт, их пространственное расположение, четкость отграничения; оценивали состояние поверхностного и железистого эпителия (форму и размеры клеток, апикальный край, наличие многоядерности, наличие атипичических эпителиальных клеток, индифферентных эпителиальных элементов, форму, расположение и размеры ядер, наличие митозов). По форме и размерам клеток, выраженности отека, степени выраженности фиброза, при наличии клеточной инфильтрации, дистрофических изменений определяли состояние стромы; давали характеристику сосудам эндометрия.

Иммуногистохимический анализ включал в себя оценку экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их соотношения. Подсчет рецепторов осуществлялся на 100 клеток или в стандартных 10 полях зрения.

Шкала оценки экспрессии рецепторов (табл. 1): отдельно оценивается содержание рецепторов к эстрогену (ER-α) и рецепторов к прогестерону (PgR) в железистом и стромальном компонентах, а также их соотношение (PgR к ER). Для оценки используют показатель H-Score: $H\text{-score} = 3a + 2b + 1c$, где a – процент интенсивно окрашенных клеток, b – процент умеренно окрашенных клеток, c – процент слабо окрашенных клеток [8].

Установлено, что соотношение рецепторов к прогестерону и к эстрогенам напрямую влияет на рецептивность эндометрия. Соотношение показателей экспрессии рецепторов про-

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN-код: 9364-2321

Воронцова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN-код: 1556-6528

Tatyana A. Oboskalova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN code: 9364-2321

Anna V. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN code: 1556-6528

Таблица 2. Динамика показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону у женщин с АМК-О на фоне гормональной терапии (по группам)

Table 2. Change of estrogen and progesterone receptor expression in females with AUB-O during hormonal therapy (by group)

Период	Группа	ER		PgR		P
		Железы M(SD) Ме	Строма M(SD) Ме	Железы M(SD) Ме	Строма M(SD) Ме	
До лечения	1	191 (41) 200	188,9 (19,3) 192	188,4 (55,6) 199	173,9 (16,9) 178	0,9–1,0
	2	188,4 (41,3) 199	189,9 (18,4) 194	184,6 (55,8) 195	173,1 (17) 177	
Через 3 мес	1	217 (20,5) 218	210,7 (23,1) 212,5	156,8 (50,3) 136	244,6 (56,1) 269,5	1,0
	2	215 (20,3) 218	211,2 (23,9) 215	160,3 (50,5) 141	240,9 (56,6) 265	
Через 6 мес	1	140,2 (10,6) 141,5	162 (16,3) 164,5	231 (30,7) 230,5	172,2 (8,1) 170	1,0
	2	140 (10,8) 142	162,2 (15,8) 166	229,8 (29,5) 230	171,1 (7,9) 170	

гестерона к эстрогенным рецепторам (PgR/ER) оценивалось при значении PgR/ER ≥ 2 (2–4) – как норма, PgR/ER < 2 – как снижение рецептивности эндометрия [7].

Статистический анализ полученных данных проведен в пакете программы Gretl. Описательный метод применялся для оценки количественных и дискретных (номинальных и бинарных) данных. Для количественных данных проводили расчет среднего значения показателя и стандартного отклонения M(SD), рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ), медиану и моду показателей.

Для малого количества данных определяли точный критерий Фишера. Это связано с тем, что не соблюдалось равенство дисперсий и кривая Гисса не соответствовала закону нормального распределения. Различия расценивались как статистически значимые при уровне значимости критерия менее 0,05.

Результаты

Морфологическое строение

Морфологическое строение эндометрия, полученного в момент хирургической остановки кровотечения, характеризовалось смешанной формой гиперпластического процесса. В гиперпластическом эндометрии визуализировались типичные железы с эстрогеновым эффектом и начальными признаками секреторной трансформации в виде субнуклеарной вакуолизации эпителия.

Морфология эндометрия после лечения представлена полноценной секреторной трансформацией у 26 (37,1%) женщин, недостаточной секреторной трансформацией у 33 (47,1%) пациенток, пролиферацией в 11 (15,7%) случаях. Железистой гиперплазии и полипов эндометрия не выявлено.

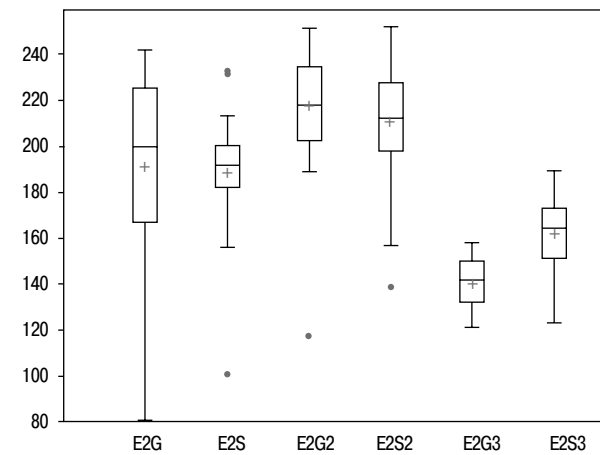
Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону

Статистической значимости в исследуемых группах между показателями уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону не выявлено (табл. 2).

Тем не менее в общей выборке пациенток (n=70) до назначения лечения значение медианы показателя экспрессии

Рис. 1. Динамика экспрессии рецепторов к эстрогену у женщин с АМК-О (n=70, 95% ДИ).

Fig. 1. Change of estrogen receptor expression in women with AUB-O (n=70, 95% CI).



Примечание. Диаграмма Box plot («ящик с усами») показывает распределение данных экспрессии рецепторов к эстрогену в эндометрии у всех женщин исходно и на фоне гормонотерапии: прямые линии, исходящие из ящика, называются «усами» и используются для обозначения степени разброса (дисперсии) за пределами верхнего и нижнего квартилей (начало и окончание «усов» – минимальное и максимальное значение показателя без учета выбросов), + – среднее арифметическое по выборке, медиана – средняя линия внутри ящика, верхняя грань ящика – 3-й квартиль (75-й перцентиль), нижняя грань ящика – 1-й квартиль (25-й перцентиль), E2G – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия исходно, E2S – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия исходно, E2G2 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 3 мес гормонотерапии, E2S2 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия через 3 мес, E2G3 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 6 мес гормонотерапии, E2S3 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия через 6 мес.

рецепторов к эстрогенам у всех обследованных нами женщин с АМК-О составило в железах (E2G) – 199,6 и в строме (E2S) – 192,2 (рис. 1). Распределение первоначальных данных оказалось несимметричным – медиана смещена ближе к 3-му квартилю (верхняя граница «ящика с усами», или 75-й перцентиль). Также имелось два умеренных выброса – это свидетельствовало о неправильном распределении значений. Разнообразие экспрессии рецепторов соответствует различной степени пролиферативного процесса при АМК-О.

Через 3 мес гормональной терапии наблюдалось некоторое увеличение показателей медианы экспрессии рецепторов к эстрогенам: в железах (E2G2) до 218,2, в строме (E2S2) до 212,5. Данное явление можно объяснить тем, что после удаления функционального слоя эндометрия из полости матки начинается процесс регенерации. На фоне терапии микронизированным прогестероном пролиферация эндометрия происходит под влиянием собственных эстрогенов, продуцирующихся в яичнике в I фазу цикла. На фоне терапии КОК проявляется пролиферативное воздействие эстрогена, входящего в состав КОК [1–3, 5].

Через 6 мес терапии отмечается значимое снижение значений медианы экспрессии эстрогенных рецепторов (уменьшение размеров «ящиков с усами»), при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Me E2G3=141,5) по сравнению со стромальным компонентом (Me E2S3=164,5). Снижение экспрессии рецепторов эстрогенов на фоне гормональной терапии свидетельствует об эффективности терапии в виде уменьшения процессов пролиферации в эндометрии.

При исходном исследовании значение медианы показателя экспрессии рецепторов к прогестерону у всех женщин

в железах эндометрия (PGG) составило 198,3, в строме (PGS) – 176,9 (рис. 2). Разброс данных достаточно большой, а распределение данных несимметрично – медиана экспрессии рецепторов к прогестерону смещена ближе к 3-му квартилю, что указывает на сохраненную рецептивность железистого эпителия эндометрия к прогестерону. Экспрессия рецепторов прогестерона в строме не отличалась разнообразием показателей, но медиана также смещалась к 3-му квартилю.

Через 3 мес гормональной терапии при оценке показателя экспрессии рецепторов к прогестерону в железах (PGG2) выявлено снижение медианы в 1,3 раза, и она сместилась к 1-му квартилю (нижняя граница «ящика с усами», или 25-й перцентиль). При этом в строме (PGS2) наблюдалось увеличение медианы в 1,6 раза и смещение к 3-му квартилю (верхняя граница «ящика с усами», или 75-й перцентиль). Полученные данные указывают на то, что в первую очередь на прогестерон реагируют клеточные элементы стромы, способствующие восстановлению слизистой полости матки после извлечения патологически измененного эндометрия, приведшего к аномальному кровотечению. Для активизации рецепторного аппарата железистого эпителия гормональное воздействие в течение 3 циклов терапии, очевидно, недостаточно.

Через 6 мес терапии выявлено значимое увеличение значений медианы экспрессии рецепторов к прогестерону, при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Me PGG3=230,5) в отличие от стромального компонента (Me PGS3=171,3). Распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону в железах через 6 мес установилось на уровне 50-го перцентилья, характеризовалось нормальным распределением, что указывает на достижение определенной стабилизации экспрессии прогестероновых рецепторов на уровне, достаточном для появления секреторных изменений в железах эндометрия.

Следует отметить, что среди всех женщин, имевших на 23–24-й день менструального цикла секреторные проявления при морфологическом исследовании эндометрия, выявлено преобладание экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии по сравнению со стромальным – показатель, характеризующий нормальное или ближе к нормальному состояние эндометрия.

Рецептивность эндометрия

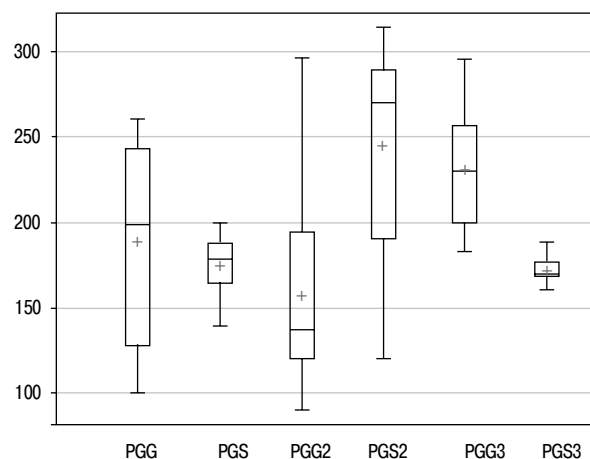
Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии, необходимо учитывать и соотношение этих показателей в строме и железах эндометрия. Индекс соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогена в норме должен укладываться в референсный предел от 2 до 4 [7]. Только в этом случае можно говорить о клинически значимом эффекте от проводимой гормональной терапии.

При исходном обследовании показатель соотношения экспрессии стероидных гормонов железистого компонента эндометрия составлял 0,99. Через 3 мес применения гормональных препаратов данный показатель снизился до 0,65. После 6 мес гормональной терапии данный показатель уже увеличился – почти в 1,6 раза и составил 1,66, однако он не достиг референсного предела.

Изменение показателя соотношения экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону стромального компонента в обеих группах на фоне проводимой гормонотерапии имело такую же динамику, что и в железах эндометрия. И через

Рис. 2. Динамика экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном (n=70, 95% ДИ).

Fig. 2. Change of progesterone receptor expression in women with abnormal uterine bleeding during combined oral contraceptive therapy with bioidentical estrogen and micronized progesterone (n=70, 95% confidence interval).



Примечание. P2G – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия исходно, P2S – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия исходно, P2G2 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 3 мес гормонотерапии, P2S2 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия через 3 мес, P2G3 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 6 мес гормонотерапии, P2S3 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия через 6 мес.

6 мес терапии показатель соотношения стероидных рецепторов составил 1,66 при использовании КОК с биоидентичным эстрогеном и 1,64 при применении микронизированного прогестерона. Тем не менее полученные значения также не укладывались в референсный интервал нормы. Такая динамика показателей свидетельствует о недостаточном гормональном влиянии как на железистый, так стромальный компоненты эндометрия даже на протяжении 6 мес терапии.

Однако при индивидуальном анализе изменений соотношения экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии у каждой из обследованных женщин выявлены показатели, приближающиеся к референсным значениям у ряда пациенток. Показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте более 2 обнаружен через 6 мес у 7 женщин (4 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 3 – микронизированный прогестерон). Значение показателя соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте, равное 1,9, выявлено у 9 женщин (3 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 6 – микронизированный прогестерон). Причем у одной обследованной уже через 3 мес использования микронизированного прогестерона показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте уже оказался равен 1,7. Максимальный показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в стромальном компоненте (1,43) обнаружен у женщины, применявшей микронизированный прогестерон в течение 6 мес.

Обсуждение

Морфологическое строение эндометрия, полученного в момент хирургической остановки кровотечения, представлено гиперплазией, пролиферацией, секретией.

Установлено разнообразие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и железах, соответствующее различной степени пролиферативного процесса при АМК-О.

Выявленное через 3 мес гормональной терапии увеличение экспрессии рецепторов к эстрогенам: в железах и строме обусловлено началом процессов регенерации, а затем и пролиферации после аспирации или выскабливания эндометрия. Через 6 мес терапии установлено снижение экспрессии эстрогенных рецепторов, преимущественно в железистом компоненте, более чувствительном к гормональной терапии, чем стромальный. Снижение экспрессии рецепторов эстрогенов представляет собой один из лечебных механизмов комбинированных эстроген-гестагенных и чисто гестагенных препаратов гормональной терапии АМК-О.

При исходном исследовании показатели экспрессии рецепторов в железах эндометрия к прогестерону значительно различались. В строме активность рецепторов оказалась невысокой. Через 3 мес гормональной терапии выявлено, что в первую очередь на прогестерон реагируют клеточные элементы стромы, способствующие восстановлению слизистой полости матки. Для активизации рецепторного аппарата железистого эпителия гормональное воздействие в течение 3 циклов терапии, очевидно, оказалось недостаточным.

Через 6 мес терапии, наоборот, выявлено значимое увеличение значений медианы экспрессии рецепторов к прогестерону, при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию в отличие от стромального компонента. В стромальном компоненте рецепторная прогестагенная активность соответствовала исходному уровню. Распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону в железах через 6 мес установилось на уровне 50-го перцентиля, что указывает на достижение определенной стабилизации экспрессии прогестероновых рецепторов на уровне, достаточном для появления секреторных изменений в железах эндометрия.

Увеличение экспрессии прогестероновых рецепторов является вторым терапевтическим фактором, способствующим ликвидации пролиферативного процесса в эндометрии. Об эффективности комбинированной и чисто гестагенной терапии овариальной дисфункции, приведшей к АМК, свидетельствует преобладание секреторных изменений при морфологическом исследовании эндометрия, выявленное после завершения лечения.

Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии, необходимо учитывать и соотношение этих показателей в строме и железах эндометрия. Индекс соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогена в норме должен укладываться в референсный предел от 2 до 4 [7]. Однако в изучаемой группе пациенток репродуктивного возраста с АМК-О даже через 6 циклов терапии соотношение рецепторов в железах составляло 1,6, а в строме 1,05, т.е. полученные значения не укладывались в референсный интервал нормы. Такая динамика показателей свидетельствует о недостаточном гормональном влиянии как на железистый, так и стромальный компоненты эндометрия даже на протяжении 6 мес терапии. Поэтому тем женщинам, у которых сохраняются ановуляция или лютеиновая недостаточность и не получена полноценная секреторная трансформация эндометрия, показано продолжение профилактических мероприятий в виде гормональной контрацепции или периодических курсов прогестагенов.

Заключение

Определение состояния рецепторного аппарата эндометрия целесообразно использовать для определения эффективности и продолжительности терапии, а также выяснения необходимости повторных курсов лечения.

Динамика экспрессии стероидного (эстрогенного и прогестеронового) рецепторного аппарата стромального и железистого компонента эндометрия после АМК-О при применении рассмотренных нами вариантов гормонотерапии (КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом и микронизированный прогестерон в циклическом режиме) свидетельствует о необходимости длительной гормонотерапии – не менее 6 мес для профилактики развития пролиферативных процессов и рецидива АМК-О.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатулова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:23-31 [Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Tabeeva GI, Asaturova AV. Endometrial hyperplasia: the search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:23-31 (in Russian)].
2. Чернуха Г.Е., Асатулова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:129-35 [Chernukha GE, Asaturova AV, Ivanov IA, Dumanovskaya MR. The structure of endometrial pathology in different age periods. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:129-35 (in Russian)].
3. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности. *Уральский медицинский журнал*. 2020;3(186):36-41 [Kazachkova EA, Zatornitskaya AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL. Endometrial hyperplasia associated with chronic endometritis: clinical and morphological features. *Ural Medical Journal*. 2020;3(186):36-41 (in Russian)].
4. Capras P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(5):445-50.
5. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666

-
6. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Фролова Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиций профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:135-40 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Frolova NB. Clinical and epidemiological aspects of uterine cancer from the standpoint of prevention of recurrence of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;1:135-40 (in Russian)].
7. Кузнецова, И.В., Коновалов В.А., Тихоновская И.В. Влияние пролонгированного применения комбинированно-го орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью. *Гинекология*. 2012;14(4):57-6 [Kuznetsova IV, Kononov VA, Tikhonovskaya IV. Influence of prolonged use of the combined oral contraceptive Lindinet on the menstrual cycle when administered for contraceptive or therapeutic purposes. *Gynecology*. 2012;14(4):57-6 (in Russian)].
8. George LK, Rudbeck L. Immunohistochemical Staining Methods: Pathology. Dako North America, 2011, p. 228.
-

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022