

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-14

УДК: 618.14/.15 -007.42 – 079.4 -085.361:[615.385:611- 018.52:547.99]

Особливості імплантаційної здатності ендометрія після консервативної міомектомії

Я. В. Степанець^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Клініка репродуктивних технологій Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Визначення рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія в період імплантаційного вікна у жінок з консервативною міомектомією (КМЕ) в анамнезі є актуальною медичною проблемою сьогодення. **Мета дослідження:** визначити рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія та з'ясувати їх взаємозв'язок з наявністю ПТСР у жінок репродуктивного віку з рецидивом лейоміоми матки.

Матеріали та методи. I група (основна) – 108 пацієнток з міомектомією субмукозної лейоміоми матки за розробленою методикою та посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). II група (порівняння) – 102 пацієнток із міомектомією субмукозної лейоміоми матки за традиційною методикою з ПТСР. III група (контрольна) – 30 пацієнток з ПТСР без діагнозу лейоміоми в анамнезі, які планують вагітність (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологами).

Для виявлення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії використовували імуногістохімічний метод із застосуванням системи візуалізації En Vision з діамінобензидином.

Результати. Встановлено, що рівень експресії ER збільшується при рецидиві лейоміоми після КМЕ при супутньому діагнозі ПТСР. Поряд із підвищенням рівня експресії ER у клітинах ендометрія знижується експресія PR. Встановлено, що кількість PR в основній групі знижується на 38,3% при гіперплазії ендометрія без атипії, на 46,3% – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 20,4% – при поліпах ендометрія порівняно з показниками контрольної групи жінок. Аналіз результатів демонструє зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія при рецидиві лейоміоми після КМЕ та ПТСР. Встановлено, що найбільші зміни спостерігаються у жінок основної групи.

Показаний взаємозв'язок ПТСР з експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з репродуктивними планами та рецидивом лейоміоми матки.

Висновки. Підвищення експресії естрогенових рецепторів та зниження експресії прогестеронових рецепторів у жінок з репродуктивними планами та рецидивом лейоміоми матки та з ПТСР призводить до порушення імплантаційної здатності ендометрія та, як наслідок, – до ненастання вагітності або до її переривання в малому терміні.

Ключові слова: естрогенові рецептори, прогестеронові рецептори, лейоміома матки, ПТСР.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Визначення рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія в період імплантаційного вікна у жінок з консервативною міомектомією в анамнезі – актуальна медична проблема сьогодення. Слід відзначити, що частота виявлення лейоміоми матки коливається від 20–50% у жінок репродуктивного віку. Останнім часом спостерігається тенденція до виявлення цієї нозології у жінок віком 20–25 років.

Міома матки може бути однією з причин гіпоплазії ендометрія через такі механізми:

- зниження кровопостачання – міома може створювати обструкції у судинах, які живлять ендометрій, що призводить до недостатнього кровопостачання та погіршення стану ендометрія;
- гормональний дисбаланс, який виникає на фоні лейоміоми матки, що може також стати причиною гіпоплазії ендометрія.

Поширеність гіпоплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку після консервативної міомектомії становить від 12% до 40%. Значна поширеність цього захворювання у жінок всіх вікових категорій, пізня діагностика (період між появою перших симптомів і встановленням правильного діагнозу сягає декілька років), відсутність ефективних профілактики і лікування вказують на актуальність проблеми зміни рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія, що призводить до гіпоплазії ендометрія.

Дискутабельними залишаються питання етіології і патогенезу гіпоплазії ендометрія. Розвиток гіпоплазії пов'язують із гормональним та імунологічним дисбалансами. У патогенезі гіпопластичних процесів жіночої репродуктивної системи провідну роль відіграє не тільки рівень гормонів, а й рецепторний стан клітин після консервативних міомектомій.

Мета дослідження: визначити рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія в період імплантаційного вікна у жінок з консервативною міомектомією в анамнезі та встановити взаємозв'язок між порушенням експресії рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону і наявності посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне дослідження було проведено (2022–2024 рр.) на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика – у КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Текст статті та дані, внесені до електронних таблиць Microsoft Excel 2016, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 3 від 03.04.2023 р.)

Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 210 жінок репродуктивного віку.

Критерії включення у дослідження:

- вік 18–40 років;
- наявність лейоміоми матки із субмукозним розташуванням, яка пролікована хірургічним методом;
- наявність вітрифікованих ембріонів задовільної якості;
- травмуюча подія в анамнезі з формуванням ПТСР;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- вік до 18 та понад 40 років;
- наявність аномалій репродуктивних органів;
- хронічні захворювання у стадії загострення;

- відмова від подальшої участі у дослідженні;
- відмова з'явитися на огляд лікаря.

Відповідно до дизайну дослідження учасниць було розподілено на три групи, середній вік обстежених становив $34,87 \pm 2,13$ року.

I група (основна) – 108 пацієток з міомектомією субмукозної лейоміоми матки за розробленою методикою та ПТСР.

II група (порівняння) – 102 пацієток із міомектомією субмукозної лейоміоми матки за традиційною методикою з ПТСР.

Усі пацієнтки отримали консультацію психолога КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», після чого жінки з підозрою на ПТСР були скеровані для додаткової консультації на кафедру психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Встановлення діагнозу здійснював психіатр відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [6, 18, 22]. Пацієнтки, залучені у дослідження, отримували анкету для самооцінювання наявності та рівня стресу.

PCL – шкала самооцінки, яка базується на критеріях DSM-IV та містить 17 пунктів – ознак ПТСР [4, 19, 23]. Для скринінгу щодо ПТСР було використано опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення), отримані бали занесені у таблиці.

Для виявлення експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії використовували імуногістохімічний метод із застосуванням системи візуалізації En Vision із діамінобензидином. Гістологічні препарати тканини ендометрія фарбували гематоксиліном Майєра. Отримані результати імуногістохімічних реакцій оцінювали таким чином:

- негативна «–»,
- слабо позитивна «+»,
- помірно позитивна «++»,
- сильно позитивна «+++».

Імуногістохімічну реакцію експресії ER і PR оцінювали з використанням подвійної класифікації напівкількісного підрахунку ядерної реакції позитивних клітин та виражали у відсотковому індексі (1 = 0–25%; 2 = 26–50%; 3 = 51–75%; 4 = 76–100%) та індексі інтенсивності (1 – більшість клітин слабо забарвлені; 2 – більшість клітин помірно забарвлені; 3 – більшість клітин сильно забарвлені). Система підрахунку забарвлених клітин проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення. Підрахунок проводили в трьох відділах по 100 клітин в різних полях зору на мікроскопі з об'єктивом 40×. Інтенсивність забарвлення оцінювали за такою шкалою:

- 0 – немає фарбування,
- 1 – слабе фарбування,
- 2 – помірне,
- 3 – сильне фарбування.

Формула підрахунку: $H\ score = \sum P_i \times I_i$,

де: P_i – відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю; I_i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Результати ступеня експресії рецепторів естрогену і прогестерону оцінювали за результатом H-score: 0–100 – низька, 101 і більше – висока. Сума відсоткового індексу та індексу інтенсивності коливається від 2 (найслабша реакція) до 7 (найсильніша реакція) [7, 8, 16].

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програмного пакета STATISTIKA (версія 7.0). Статистично достовірну різницю між показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількість функціонально повноцінних рецепторів до стероїдних гормонів – естрогенових рецепторів (ER) і прогестеронових рецепторів (PR) вказує на рецептивність ендометрія й у нормі має велике значення для успішного запліднення [9, 10, 15]. Кількість і функціонування цих рецепторів перебуває у тісному взаємозв'язку з гормональним фоном і його коливанням як під час нормального менструального циклу, так і за умов патології [1, 17]. Порушення у системі рецепторів може призвести до недостатньої чутливості ендометрія під час екзогенної гормональної дії.

Аналіз результатів продемонстрував, що експресія як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів у пацієнок з репродуктивними планами та ПТСР залежала від морфологічних і функціональних властивостей залозистого епітелію і строми. Встановлено, що рівень рецепторів був нижче за умов наявності великої кількості кістознозмінених залоз в ендометрії. Привертала увагу мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів у клітинах строми.

Результати дослідження експресії ER за показником H-score у жінок з морфологічно підтвердженою лейоміомою свідчать про збільшення експресії ER в основній групі та групі порівняння.

Так, у пацієнок групи II показник H-score для ER становив $134 \pm 12,78$, у пацієнок групи I – $168 \pm 14,98$, при лейоміомі та поліпах ендометрія – $126 \pm 10,33$, що в 1,4 раза, в 1,8 раза та в 1,3 раза відповідно перевищувало показник жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Імовірно, підвищення експресії ER у клітинах строми ендометрія обумовлює його проліферативну активність з повторним формування лейоміоматозних вузлів.

Експресія ER у строми ендометрія посилювалася у пацієнок основної групи з перевищенням показника контролю в 1,5 раза, а 1,9 раза та в 1,1 раза групи порівняння та контролю відповідно ($p < 0,05$). Достовірне підвищення експресії ER в ядрах клітин строми ендометрія та одночасне підвищення рівня естрадіолу в крові стимулює проліферативні процеси в ендометрії [10].

Виділяють два типи ER – ER- α і ER- β . За даними літератури, варіант гена ER- α призводить до конститутивної активації транскрипції ER- α -залежних генів без гормону і, як наслідок, може призводити до трансформації клітин та пухлинної прогресії [3, 11]. Цей механізм посилюється при ПТСР.

Разом із підвищенням рівня експресії ER в клітинах ендометрія знижувалася експресія PR.

Дослідження експресії PR у клітинах строми ендометрія показало їх зниження в основній групі на 38,3% – група I, на 46,3% – група II ($p < 0,05$).

Водночас у групі II виявляється неправильна архітектура і невелика кількість строми. Можливий також розвиток базальної гіпоплазії з потоншенням базального шару слизової оболонки за рахунок травматизації та склерозування залоз, розташованих у компактному шарі ендометрія, і стромальної гіпоплазії з появою поліморфних ядер клітин строми. Деструкція клітин більш виражена ніж у групі I, що очевидно і пов'язано з менш вираженими змінами рецепторів стероїдних гормонів [12].

Результати дослідження свідчать, що найвища експресія ER та найнижча експресія PR спостерігалася в групі II. На відміну від гладких, овальних ядер, що візуалізуються в ендометрії в групі I, ядра в групі II кругліші та можуть мати нерівномірну мембрану. Хроматин часто масивний і нерівномірно розсіяний, що надає клітинам везикулярного вигляду, також відзначаються збільшені ядерця. У групі I поширеність гіпопластичного процесу виявляється у значній частині ендометрія, а не в ізольованих ділянках [12].

Подібна тенденція спостерігалася при поєднаних доброякісних проліферативних захворюваннях жіночої репродуктивної системи та ПТСР. Настання вагітності в кріопротоколі в основній групі у 3,5 раза вища за групу порівняння ($p < 0,05$). Як видно з результатів, при поєднаних проліферативних процесах репродуктивних органів жінок суттєво змінюється експресія до гонадотропних гормонів. На такому фоні в організмі можуть додатково посилюватися проліферативні процеси, оскільки естроген бере участь у регуляції проліферації і диференціації клітин [2, 5, 13]. Тому порушення рецептивності до естрогену призводить до порушення проліферації та диференціації залозистих та стромальних клітин.

Аналіз результатів демонструє зв'язок між наявністю ПТСР та рецепторним фенотипом ендометрія. Встановлено, що найбільші зміни спостерігалися при дослідженні експресії рецепторів до естрогенів в ендометрії. ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. ER і PR належать до суперродини ядерних рецепторів стероїдних гормонів, вони є лігандактивованими транскрипційними факторами, що беруть участь у гормонопосередкованій сигналізації та інгібуванні експресії генів, а також у клітинній проліферації та диференціації в різних органах-мішенях до відповідних гормонів [14, 20].

У відповідь на введення естрогенів та збільшення експресії ER може збільшуватися проліферація клітин ендометрія, при цьому знижується протидія прогестерону, рівень якого знижений поряд із зниженням експресії PR у клітинах. Ці зміни в організмі жінки відбуваються на фоні ПТСР, що необхідно враховувати під час вибору схеми терапії у жінок після консервативної міомектомії у підготовці проведення кріопротоколу.

Результати дослідження свідчать, що для жінок з консервативною міомектомією в анамнезі з метою підвищення ефективності кріоциклів у схему прегравідарної підготовки слід включити дослідження експресії рецепторів до естрогенів та прогестеронів у період імплантаційного вікна, особливо у жінок, що мали травму ючу подію в анамнезі.

ВИСНОВКИ

Порушення рецептивності до гонадотропних гормонів в ендометрії відбувається на фоні глибокої травматизації всіх шарів ендометрія під час використання традиційної методики, що призводить до погіршення імплантаційної здатності ендометрія, як наслідок – зниження показника настання вагітності.

Тому всім пацієнткам із субмукозною лейоміомою в якості прегравідарної підготовки, для запобігання порушення рецептивності ендометрія рекомендовано проводити міомектомію за розробленою нами методикою. Також після оперативного лікування необхідно визначати експресію рецепторів до естрогенів і прогестеронів (на другому етапі розробленої методики прицільно).

Features of the implantation capacity of the endometrium after conservative myomectomy

Ya. V. Stepanets

Determination of the level of estrogen and progesterone receptor expression in the endometrial tissue during the implantation window in women with a history of conservative myomectomy is an urgent medical problem of our time.

The objective: to determine the level of expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrial tissue and to find out their relationship with the presence of PTSD in women of reproductive age with recurrent uterine leiomyoma.

Materials and methods. Group I (main) – 108 patients with myectomy of submucosal uterine leiomyoma according to the developed method and PTSD. Group II (comparison) – 102 patients with myectomy of submucous leiomyoma of the uterus by the traditional method with PTSD. Group III (control) – 30 patients with PTSD without a diagnosis of leiomyoma in the history, planning a pregnancy (with a successful pregnancy in the history, which ended in childbirth).

To detect estrogen and progesterone receptors in the endometrium, an immunohistochemical method was used using the En Vision imaging system with diaminobenzidine.

Results. It was found that the level of ER expression increases in leiomyoma recurrence after CME with concomitant diagnosis of PTSD. Along with an increase in the level of ER expression in endometrial cells, the expression of PR decreases. It was found that the amount of PR in the main group decreases by 38.3% in endometrial hyperplasia without atypia, by 46.3% in atypical endometrial hyperplasia and by 20.4% in endometrial polyps compared to the control group of women.

The analysis of the results shows a relationship between the form of hyperplasia and the receptor phenotype of the endometrium in leiomyoma recurrence after CME and PTSD. It was found that the greatest changes are observed in the main group.

The correlation between PTSD and estrogen and progesterone receptor expression in women with reproductive plans and recurrent uterine leiomyoma was shown.

Conclusions. Increased expression of estrogen receptors and decreased expression of progesterone receptors in women with reproductive plans and recurrent uterine leiomyoma and PTSD leads to impaired endometrial implantation capacity and, as a result, to failure to become pregnant or to terminate it at a short term.

Keywords: *estrogen receptors, progesterone receptors, uterine leiomyoma, PTSD.*

Відомості про автора

Степанець Ярослав Вікторович – аспірант, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-92-33.

ORCID: 0009-0003-3295-7472

Information about the author

Stepanets Yaroslav V. – postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

ORCID: 0009-0003-3295-7472

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Fertility Society Revised American Fertility Society classification of endometriosis. Fertil Steril. 1985; 43 (3): 35-352.
2. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. C. (2017). Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. Biomed Pharmacother, 106: 163-74.
3. Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L, et al. (2015). Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. J Psychosom Obstet Gynaecol, 36 (4): 135-41.

4. Feshchenko Yul, Mostovoy YuM, Babyichuk YuV. (2002). Protседura adaptatsii mizhnarodnogo opytuvalnyka otsinky yakosti zhyttia SF-36 v Ukraini. Dosvid zastosuvannia u khvorykh bronkhialnoi astmoiu. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 3: 9-11.
5. Kanzaki M, Nakajima T, Yoshimura T. (2011). Immunological aspects of endometriosis. *Nihon Rinsho*, 59 Suppl 1: 44-7.
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, d'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 20 (1): 2698-704.
7. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, Schiattarella A, Török P, Shah M, et al. (2020). Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. *Minerva Med*, 111 (1): 68-78.
8. Maiorana A, Alfano P, Mercurio A, Marcantonio S, Minneci G, Incandela D, et al. (2023). Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study. *Arch Gynecol Obstet*, 307 (5): 1503-12.
9. Malyk SL, Moskovko SP, Moskovko GS, Tytarenko NV. (2015). Yakist zhyttia khvorykh z mnozhynnym sklerozom: terapevtychnyi vplyv kholekaltsyferolu (vitaminu D3). *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 7: 28-32.
10. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. (2017). Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod*, 32 (7): 1432-1438.
11. Martsovenko IM, Martsovenko VI, Radchenko GD, Sirenko YuM. (2013). Pokrashchennia yakosti zhyttia yak vtorynna tochka otsinky efektyvnosti antyhipertenzynnoi terapii. *Arterialna hipertenzia*, 2 (28): 43-36.
12. Marziali M, Capozzolo T. (2015). Role of Gluten-Free Diet in the Management of Chronic Pelvic Pain of Deep Infiltrativy Endometriosis. *Minim Invasive Gynecol*, 22 (6S): S51-S52.
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Aviggi C. (2003). Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. *Trends Mol Med*, 9 (5): 223-228.
14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. (2014). Endometriosis still a challenge. *J Med Life*, 7 (3): 349-57.
15. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*, 96 (2): 366-73.
16. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. (2008). Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*, 11 (5): 390-7.
17. Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. (2022). Endometriosis and Sexual Functioning: How Much Do Cognitive and Psycho-Emotional Factors Matter? *Int J Environ Res Public Health*, 19 (9): 5319.
18. Rossi V, Tripodi F, Simonelli C, Galizia R, Nimbi FM. (2021). Endometriosis-associated pain: a review of quality of life, sexual health and couple relationship. *Minerva Obstet Gynecol*, 73 (5): 536-52.
19. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. (2009). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 142 (1): 53-6.
20. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT, Day NE. (2003). Functional health status, chronic medical conditions and disorders of mood. *Br J Psychiatry*, 183: 299-303.
21. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*, 24 (9): 748-62.
22. Techatrakaisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. (2019). Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*, 19 (1): 68.
23. Ware J. (1992). The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). *Medical Care*, 30 (6): 473-83.