

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.34>

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и оценка экспрессии лептина

Ю.А. Лызикова¹, М.В. Смирнова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница №2, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 34-39.

Clinical and anamnestic characteristic of patients with endometrial hyperplastic processes and assessment of leptin expression

Yu.A. Lyzikova¹, M.V. Smirnova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No. 2, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):34-39.

Резюме.

Цель – изучить клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия и экспрессию лептина с помощью иммуногистохимического исследования.

Материал и методы. В исследование включено 117 пациенток, основную группу составили 67 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, группу сравнения – 50 пациенток с гистологически нормальным эндометрием. У всех пациенток изучена экспрессия лептина в эндометрии.

Результаты. Основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, которые встречаются у 11 (16,42%) пациенток, в группе сравнения – у 1 (1,27%), ($\chi^2=6,47$; $p=0,01$). При определении показаний к методу гистологической верификации патологии эндометрия следует учитывать, что чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики составляет 82,09%, его специфичность – 78,00%, что в комплексе с отсутствием специфических клинических проявлений затрудняет диагностику заболевания.

При сравнении индекса массы тела пациенток, частоты ожирения и избыточной массы в обеих группах не получено значимых различий. Однако у пациенток основной группы экспрессия лептина в эндометрии была значимо ниже и составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,03$).

Заключение. Полученные результаты указывают на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: лептин, гиперпластические процессы эндометрия.

Abstract.

Objectives. To study the clinical manifestations of endometrial hyperplastic processes and leptin expression using immunohistochemical method.

Material and methods. The study included 117 patients, the main group consisted of 67 women of reproductive age with endometrial hyperplastic processes, the comparison group was composed of 50 patients with histologically normal endometrium. The expression of leptin in the endometrium was studied in all patients.

Results. The main clinical manifestation of endometrial hyperplastic processes is spotting bloody discharge not associated with menstruation, which occurs in 11 (16.42%) patients, in the comparison group – in 1 (1.27%), ($\chi^2=6.47$; $p=0.01$).

To determine indications for the way of histological verification of endometrial pathology, it should be considered that the sensitivity of the routine ultrasound diagnostic method is 82.09%, its specificity is 78.00%, which combined with the absence of specific clinical manifestations makes the disease diagnosing difficult.

Comparing the body mass index of patients, the incidence of obesity and overweight no significant differences were observed between both groups. However, in patients of the main group the expression of leptin in the endometrium was significantly lower and made up 25.20 (22.00; 27.30), in the comparison group – 27.20 (24.20; 32.00) ($z=2.14$, $p=0.03$). Conclusions. The results obtained demonstrate a decrease of leptin expression in patients with endometrial hyperplastic processes.

Keywords: leptin, endometrial hyperplastic processes.

Введение

Гиперплазия эндометрия является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний и является предшественником аденокарциномы эндометрия, представляющей также наиболее распространенное злокачественное новообразование женских половых путей в промышленно развитых странах [1]. В литературных источниках рост заболеваемости злокачественными опухолями женских половых органов связывают с нарушениями жирового обмена, причем тенденция к росту наблюдается у молодых женщин [2].

В то же время, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению проблемы гиперпластических процессов эндометрия, не установлены точные механизмы развития заболевания [3]. Наиболее широко представлены данные о связи гормонального дисбаланса и ожирения с развитием патологии эндометрия. Попытки объяснить влияние ожирения на развитие гиперплазии эндометрия сосредоточены главным образом на повышенных уровнях циркулирующих в сыворотке эстрогенов и дефиците прогестерона [4]. В то же время, установлено, что жировая ткань также является эндокринным органом, который вырабатывает и секретирует полипептидные гормоны, среди которых наиболее распространённым и изученным является лептин. Лептин положительно коррелирует с запасами жировой ткани и состоянием питания и играет важную роль в энергетическом балансе и контроле аппетита, при этом его концентрация в крови не является постоянной, а имеет пульсирующий характер [5]. Характер регуляторного влияния лептина зависит от концентрации адипокина: он может оказывать как стимулирующее воздействие, так и ингибирующее влияние на синтез эстрадиола [5].

По некоторым данным, определение в сыворотке крови рецептора лептина в комплексе с другими методами обеспечивает высокую

диагностическую точность диагностики рака эндометрия и молочной железы [6, 7]. Также установлено, что нарушения жирового обмена и инсулинорезистентность связаны с нарушением рецептивности эндометрия, что делает их привлекательной мишенью для терапии [8]. В литературных источниках отсутствуют данные об экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, что обуславливает актуальность исследования. Цель исследования – изучить клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия и экспрессию лептина с помощью иммуногистохимического исследования.

Материал и методы

Все пациентки, включённые в исследование, были госпитализированы в гинекологическое отделение учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница №2» для проведения отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки в период с сентября 2022 по сентябрь 2023 года. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, информированное согласие пациентки, наличие показаний для гистологического исследования эндометрия, результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия. Критерии исключения: беременность, отказ от участия в исследовании, злокачественные новообразования, низкая комплаентность.

Показаниями для гистологического исследования эндометрия в основной группе были: в 55 (82,09%) случаях патология эндометрия, выявленная при ультразвуковом исследовании амбулаторно, 4 (5,97%) пациентки поступили в стационар с аномальным маточным кровотечением (АМК). С одинаковой частотой – 3 (4,48%) показаниями к гистологическому исследованию явились миома матки и образования яичников. В основную группу также вошли по 1(1,49%)

пациентке с полипом цервикального канала и пролапсом гениталий. В этих случаях пациентки проходили предоперационное обследование. В группе сравнения показаниями для исследования эндометрия были: в 22 (44,00%) случаях образования яичников, в 11 (22,00%) случаях – патология эндометрия, выявленная при сонографии, но не подтвержденная в дальнейшем при гистологическом исследовании. В группу сравнения также включено 5 (10,00%) пациенток с полипами цервикального канала, 2 (4,00%) – с миомой матки, по 3 (6,00%) пациентки с АМК, параовариальными кистами. С одинаковой частотой – 1 (2,00%) показанием к исследованию явились бесплодие и объемное образование малого таза и брюшной полости.

После получения результатов гистологического исследования эндометрия пациентки были разделены на группы. В основную группу включены 67 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, в группу сравнения – 50 пациенток с гистологически нормальным эндометрием. При анализе гистологической патологии эндометрия в основной группе были получены следующие данные: гиперплазия эндометрия встречалась в 9 (13,43%) случаях, полипы эндометрия в 41 (61,19%), сочетание гиперплазии эндометрия с полипами эндометрия в 17 (25,37%) случаях. У всех пациенток группы сравнения был гистологически нормальный эндометрий. Группы сопоставимы по возрасту: в основной группе средний возраст пациенток составил 43 (36,5; 46) года, в группе сравнения – 39 (32;45,5) лет ($z=-1,351$; $p=0,176$).

Для иммуногистохимического исследования эндометрия использованы антитела Leptin (Cloud Clone, КНР). Морфометрически оценивался процент позитивных клеток к общему количеству клеток в поле зрения с использованием пакета программ ImageJ (НИН, США).

Для определения информативности ультразвукового исследования, выполненного на амбулаторном этапе, определена чувствительность и специфичность метода. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки статистической значимости долей применялся тест хи-квадрат Пирсона. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. Количественный показатель экспрессии лептина представлен в виде медианы (Me), в качестве

квартильной оценки приведен нижний (LQ) (0,25) и верхний квартили (UQ) (0,75). Для определения диагностической значимости экспрессии лептина использован ROC-анализ. Критическим для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p=0,05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0, MedCalc (free trial-version).

Результаты

При анализе жалоб установлено, что в основной группе мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, встречались у 11 (16,42%) пациенток, что статистически значимо больше, чем в группе сравнения – 1 (2,00%), ($\chi^2=6,47$; $p=0,01$). Жалобы на боли внизу живота различного характера и интенсивности встречались значимо чаще в группе сравнения – у 15 (30,00%) женщин и у 6 (8,96%) пациенток основной группы ($\chi^2=8,61$; $p=0,03$). Отсутствие жалоб на момент осмотра было у 23 (34,33%) пациенток основной группы, в группе сравнения у 17 (34,00%) пациенток ($\chi^2=0,0$; $p=0,97$). Индекс массы тела составил в основной группе 25 (21,7; 28,26) и в группе сравнения 24,63 (20,66; 29,24), ($z=-0,721$; $p=0,471$). Нормальный индекс массы тела в основной группе встречался у 30 (44,70%) пациенток, в группе сравнения у 21 (42,00%) ($\chi^2=0,09$; $p=0,765$). При сравнении частоты избыточной массы тела и нарушения жирового обмена статистически значимых различий между группами не выявлено. Дефицит массы тела отмечен у 6 (12,00%) пациенток с гистологически нормальным эндометрием, в основной группе – у 2 (2,98%) пациенток, ($\chi^2=3,65$; $p=0,05$). При анализе гинекологического анамнеза статистически значимым является наличие миомы матки в основной группе – у 26 (38,74%) пациенток, в группе сравнения миома матки была у 10 (20,00%) женщин, ($\chi^2=4,75$; $p=0,03$). В основной группе 15 (22,35%) пациенток отметили наличие гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе, что указывает на рецидивирующий характер заболевания. Экспрессия лептина в эндометрии в основной группе составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,03$) (рис. 1).

У пациенток с гиперплазией эндометрия отмечалась умеренно выраженная экспрессия лептина в разноразмерных железах, очаговая стромальная экспрессия различной степени интенсивности.

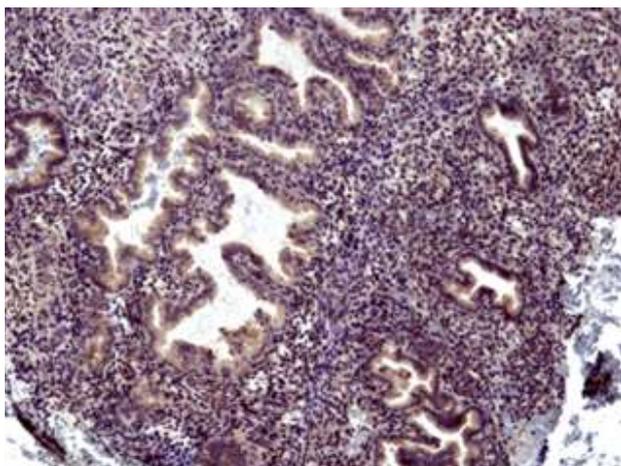


Рисунок 1 – Экспрессия лептина у пациентки с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Увеличение $\times 100$. Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин



Рисунок 2 – ROC-кривая диагностической значимости экспрессии лептина в эндометрии

Обсуждение

При анализе жалоб установлено, что основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией ($p=0,01$). Полученные данные противостоят литературным данным. Так, наиболее частым клиническим симптомом заболевания считается АМК (аномальное маточное кровотечение), частота которого достигает 90% [9, 10].

Нами отмечено, что в группе сравнения значительно чаще встречается синдром хронической тазовой боли – у 30,00% пациенток. В основной группе тазовые боли отметили 8,96% пациенток ($\chi^2=8,61$; $p=0,03$). Полученные результаты можно объяснить тем, что показанием для гистологического исследования эндометрия в 44,00% случаев были образования яичников.

Требуют дальнейшего совершенствования методы оценки патологии эндометрия при ультразвуковом исследовании: в 22,00% случаев патология эндометрия, выявленная при сонографии амбулаторно, не была подтверждена гистологически. При сравнении показаний к морфологическому исследованию с его результатами установлена чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики – 82,09%, его специфичность – 78,00%.

По данным зарубежных исследователей, предикторами патологии эндометрия являются повышенный индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ [11]. Согласно проведенному нами исследованию, не

получено значимых различий между группами при сравнении индекса массы тела. В предыдущих исследованиях нами установлено, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия имеет значение дефект передачи сигнала от лептинового рецептора, что нарушает эффекты лептина [12]. С этих позиций представляет научный интерес изучение экспрессии лептина в ткани эндометрия. Для гиперпластических процессов эндометрия характерна экспрессия лептина в эндометрии $\leq 26,3$ (площадь под кривой (AUC) составила 0,641 [95%ДИ 0,527 – 0,745; $p=0,02$]. Чувствительность – 72,92% [95%ДИ 58,2% – 84,7%], специфичность – 51,52% [95%ДИ 33,6 – 69,2%], +LR = 1,50 [95%ДИ 1,0 – 2,2], -LR = 0,57 [95%ДИ 0,3 – 0,9]) (рис. 2).

Проведенное исследование указывает на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Заключение

Основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, которые встречаются у 11 (16,42%) пациенток, что статистически значительно больше, чем в группе сравнения – 1 (2,00%), ($p=0,01$). При определении показаний к методу гистологической верификации патологии эндометрия следует учитывать, что чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики составляет 82,09%, его специфичность – 78,00%.

При сравнении индекса массы тела пациенток обеих групп не получено значимых различий, также не установлено различий при сравнении частоты ожирения и избыточной массы тела между группами. Однако у пациенток основной группы экспрессия лептина в эндометрии была значимо ниже и составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,003$). Полученные результаты указывают на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (20201765 от 05.11.2020).

Financing. The study was sponsored by the Innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee (State Registration No. 20201765, 05.11.2020).

Литература

1. Кравченко, Е. Н. Гиперплазия эндометрия и полипы эндометрия: клинико-анамнестическая характеристика женщин / Е. Н. Кравченко, Е. В. Лаутеншлегер // Фундам. и клин. медицина. 2023. Т. 8, № 4. С. 16–23.
2. Radiology-pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging / E. Dokter [et al.] // Insights Imaging. 2022 Apr. Vol. 13, N 1. P. 80.
3. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания / Е. Г. Шварев [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2023. № 4. С. 35–43.
4. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors / L. F. Mendez-Lopez [et al.] // Arch. Med. Sci. 2017 Feb. Vol. 13, N 1. P. 228–235.
5. Рыжов, Ю. Р. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях / Ю. Р. Рыжов, А. О. Шпаков, А. М. Гзгзян // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 2. P. 53–61.
6. Su, S. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma / S. Su, L. Yin // Contrast Media Mol. Imaging. – 2022 May. Vol. 2022. Art. 7197505.
7. Thrastardottir, T. O. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review / T. O. Thrastardottir, V. J. Copeland, C. Constantinou // Curr. Nutr. Rep. 2023 Mar. Vol. 12, N 1. P. 98–121.
8. Intrauterine hyperglycemia impairs endometrial receptivity via up-regulating SGK1 in diabetes / H. Xu [et al.] // Sci. China Life. Sci. 2022 Aug. Vol. 65, N 8. P. 1578–1589.
9. Коморбидные гинекологические заболевания и структура эндометрия у женщин различного возраста с гиперплазией слизистой оболочки матки / Э. А. Казачкова [др.] // Вестн. Совета молодых учёных и специалистов Челябин. обл. 2017. Т. 2, № 3. С. 103–106.
10. Сравнение различных методов абляции при гиперпластических процессах эндометрия / А. А. Попов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 26. С. 1942–1945.
11. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women / D. Kuai [et al.] // Discov. Oncol. 2023 Jul. Vol. 14, N 1. P. 121–130.
12. Лызикова, Ю. А. Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Ю. А. Лызикова, М. В. Смирнова // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 22–26.

Поступила 09.02.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Kravchenko EN, Lautenshleger EV. Endometrial hyperplasia and endometrial polyps: clinical and anamnestic characterization of women. Fundam Klin Meditsina. 2023;8(4):16-23. (In Russ.)
2. Dokter E, Anderson L, Cho SM, Cohen-Hallaleh V, Lam KM, Saidi SA, et al. Radiology-pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging. Insights Imaging. 2022 Apr;13(1):80. doi: 10.1186/s13244-022-01218-3
3. Shvarev EG, Dikareva LV, Zueva AR, Tishkova OG, Zaytseva OE, Ukhanova YuYu. Hyperplastic processes in the endometrium: controversial and unsolved problems of the disease. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2023;(4):35-43. (In Russ.)
4. Méndez-López LF, Zavala-Pompa A, Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. Arch Med Sci. 2017 Feb;13(1):228-235. doi: 10.5114/aoms.2017.64721
5. Ryzhov YuR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and prospects for its use in assisted reproductive technologies. Problemy Reproduktsii. 2020;26(2):53-61. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20202602153
6. Su S, Yin L. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma. Contrast Media Mol Imaging.

- 2022 May;2022:7197505. doi: 10.1155/2022/7197505
7. Thrastardottir TO, Copeland VJ, Constantinou C. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review. *Curr Nutr Rep.* 2023 Mar;12(1):98-121. doi: 10.1007/s13668-022-00447-8
 8. Xu H, Li J, Jin L, Zhang D, Chen B, Liu X, et al. Intrauterine hyperglycemia impairs endometrial receptivity via up-regulating SGK1 in diabetes. *Sci China Life Sci.* 2022 Aug;65(8):1578-89. doi: 10.1007/s11427-021-2035-2
 9. Kazachkova EA, Goshgarly AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL, Rogozina AA. Comorbid gynecologic diseases and endometrial structure in women of different ages with uterine mucosal hyperplasia. *Vestn Soveta Molodykh Uchenykh Spetsialistov Chelyab Obl.* 2017;2(3):103-6. (In Russ.)
 10. Popov AA, Alieva AS, Manannikova TN, Barto RA. Comparison of different ablation techniques for endometrial hyperplastic processes. *RMZh Mat' Ditya.* 2017;(26):1942-5. (In Russ.)
 11. Kuai D, Tang Q, Tian W, Zhang H. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women. *Discov Oncol.* 2023 Jul;14(1):121. doi: 10.1007/s12672-023-00736-w
 12. Lyzikova YuA, Smirnova MV. Determination of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2023;20(2):22-6. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-03

Submitted 09.02.2024

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

Ю.А. Лызикова – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>,

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Лызикова Юлия Анатольевна;

М.В. Смирнова – врач ультразвуковой диагностики, Гомельская городская клиническая больница №2, <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>.

Information about authors:

Yu.A. Lyzikova – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>,

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Yuliya. A. Lyzikova;

M.V. Smirnova – ultrasound diagnostics doctor, Gomel City Clinical Hospital No. 2, <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>.