

А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло

АПУДОЦИТЫ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

В настоящее время рак эндометрия является второй по частоте встречаемости опухолью у женщин и составляет 20% всех опухолей гениталий. Клинико-морфологический анализ показал, что у больных, у которых в эндометрии имелись клетки APUD-системы, формировался комплекс эндокринно-метаболических нарушений: ожирение, повышение артериального давления, сахарный диабет. Частота сопутствующих заболеваний в этих наблюдениях была значительно выше, чем у больных без апудоцитов в эндометрии. Это было подтверждено результатами гистохимических исследований по идентификации биологически активных веществ, вырабатываемых клетками APUD-системы эндометрия. Обнаружено, что доминирующей клеточной популяцией среди апудоцитов являются ЕС-клетки, вырабатывающие серотонин, способный влиять на процессы клеточного деления, замедляя пролиферацию клеток и опухолевый рост, а при гиперсекреции — вызвать обменно-эндокринные нарушения в организме больных. Была выявлена взаимосвязь количества апудоцитов в эндометрии со степенью дифференцировки рака эндометрия — по мере снижения дифференцировки опухоли уменьшается количество апудоцитов.

Ключевые слова: гиперплазия, рак, эндометрий, апудоциты

Одной из основных задач современной онкогинекологии является изучение различных аспектов патогенеза предрака и рака эндометрия. Гиперпластические процессы эндометрия в ряде случаев являются предвестниками неопластической трансформации клеток и развития аденокарциномы. Частота перехода гиперплазии эндометрия в рак колеблется от 2 до 30% [2]. При этом злокачественное перерождение при железистокистозной гиперплазии наблюдается в 2-5%, при плоскоклеточной метаплазии в 15% случаев и в 30-32% — при аденоматозной гиперплазии эндометрия в течение 1-14 лет [1, 6]. Существует два патогенетически неоднородных варианта рака эндометрия — у женщин с признаками обменно-эндокринных нарушений и при отсутствии этих нарушений в организме. Гормональный фон определяет патогенетический вариант, а также моделирует биологические особенности развивающейся опухоли и влияет на клиническое течение заболевания [5, 8].

В развитии гиперпластических процессов и рака эндометрия имеют значение как нарушения гормонального обмена в организме в целом, так и местные изменения тканевого обмена органа-мишени. В регуляции гомеостаза принимают участие не только эстрогены, но и биогенные амины и пептидные гормоны, вырабатываемые клетками диффузной эндокринной системы. Однако роль этих биологически активных веществ

в механизмах развития рака эндометрия еще недостаточно изучена. Апудоциты обнаружены во многих органах и тканях, в том числе и в эндометрии, они располагаются в железистом эпителии и продуцируют биологически активные вещества, регулирующие процессы клеточной пролиферации [7]. Отмечается, что эта продукция не сопровождается какой-либо специфической эндокринной симптоматикой. Но учитывая то, что 70-75% больных раком эндометрия страдают сахарным диабетом, гипертонией и ожирением, существует мнение, что появление признаков нарушения эндокринного обмена связано с продукцией апудоцитами биологически активных веществ, прежде всего серотонина [8, 9]. Но при этом необходимо учитывать и то, что опухоли, как правило, развиваются на фоне уже длительно существующих нарушений жирового и углеводного обмена. Наличие апудоцитов в эндометрии имеет также и клиническое значение, но данные различных авторов противоречивы.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи наличия клеток APUD-системы с пролиферативной активностью эндометрия при гиперпластических процессах и раке эндометрия, а также идентификация серотонина, продуцируемого апудоцитами эндометрия.

Всего были обследованы 184 пациентки в возрасте от 25 до 72 лет. Отбор больных производили на основании гистологического диагноза.

Объектом исследования служили матки, удаленные во время гистерэктомий, а также соскобы эндометрия после гистероскопии с прицельной биопсией. В соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» от 2003 г. все лица, участвующие в исследовании, были информированы и дали согласие на участие в исследовании.

Первую группу составили 62 пациентки (средний возраст $41,6 \pm 50,71$ лет) с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, вторую группу — 31 пациентка (средний возраст $44,6 \pm 1,57$ лет) с плоскоклеточной метаплазией эндометрия, в третью группу вошла 41 пациентка (средний возраст $41,1 \pm 1,7$ лет) с предраковыми состояниями эндометрия, четвертую группу составили 34 пациентки с раком эндометрия (средний возраст $58,5 \pm 1,25$ лет). В группу контроля вошли 15 женщин (средний возраст $39 \pm 0,5$ лет) без патологических изменений в эндометрии. При анализе возраста больных видно, что средний возраст обследованных раком эндометрия достоверно отличался от такового у пациенток всех других групп ($p < 0,01$).

Методика

Выявление клеток APUD-системы осуществлялось методом Гримелиуса с предварительной обработкой и без обработки срезов диастазой, а также аргентафинным методом Массона-Гамперля. Объектом исследования служили матки, удаленные во время пангистерэктомий, а также биопсийный материал после гистероскопии с прицельной биопсией. Пролиферативную активность оценивали по классификации Алова И.А. (1980), рассчитывали два показателя: митотический индекс и количество патологических митозов.

Результаты

Анализ менструальной функции выявил, что регулярный менструальный цикл был только у пациенток с плоскоклеточной метаплазией и у женщин контрольной группы. У всех пациенток с гиперплазией эндометрия независимо от ее вида имели место различные нарушения менструального цикла, в 85% по типу гиперполименореи. Длительность нарушений менструального цикла наибольшей была у больных с раком эндометрия и составила $24,2 \pm 1,1$ лет, что достоверно выше по сравнению с таковой у больных всех других групп ($p < 0,05$). Наибольшее количество диагностических выскабливаний в анамнезе отмечено у больных с атипической гиперплазией — $5,6 \pm 0,5$ (от 1 до 11), что достоверно выше, чем у больных других групп.

Нарушения менструальной функции с момента появления менархе были у 15% больных первой группы, у 21% пациенток 3-й группы, у 19% — четвертой. У остальных больных нарушения менструального цикла возникли после начала половой жизни, родов, оперативных вмешательств. Нами не обнаружены достоверные различия среднего возраста наступления менархе, среднего возраста начала половой жизни и длительности пременопаузы в зависимости от вида патологии эндометрия. Длительность постменопаузы наибольшей была у больных раком эндометрия ($10,2 \pm 1,6$ лет) и достоверно отличалась от больных других групп ($p < 0,05$).

Анализ анамнестических данных выявил, что 29% пациенток с патологическими процессами эндометрия не имели беременностей, 18% не рожали, причем достоверно меньшее количество беременностей было у пациенток с предраковыми изменениями и раком эндометрия ($p < 0,05$).

При анализе сочетания гиперпластических процессов и рака эндометрия с другой гинекологической патологией было обнаружено, что у 32% пациенток репродуктивного возраста была миома матки, а у 15% — аденомиоз.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил, что у 87% обследованных имелась гипертоническая болезнь, причем у каждой второй пациентки при раке эндометрия и у каждой 3-й — с предраковыми изменениями. Ожирение диагностировано в 72% случаев, наиболее часто им страдали пациентки с железисто-кистозной гиперплазией (45%) и раком эндометрия (92%). Сахарный диабет обнаружен у 59% пациенток. Изменения в гепатобилиарной системе имелись у 45% больных, варикозное расширение вен у 28%, наиболее часто данная патология встречалась у больных с предраковыми изменениями и раком эндометрия.

Клетки диффузной эндокринной системы были найдены у 14% больных с гиперпластическими процессами и у 36% больных раком эндометрия.

В атрофическом эндометрии апудоциты не найдены, по-видимому, это связано с низким уровнем происходящих в нем обменных процессов.

Обменно-эндокринные нарушения оценивали по трем основным клиническим проявлениям: ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Было обнаружено, что в группе женщин, у которых в эндометрии были обнаружены апудоциты, обменно-эндокринные нарушения имелись в 92% случаев, в группе больных без апудоцитов в эндометрии — в 38%.

Был проведен анализ взаимосвязи наличия клеток APUD-системы со степенью дифференци-

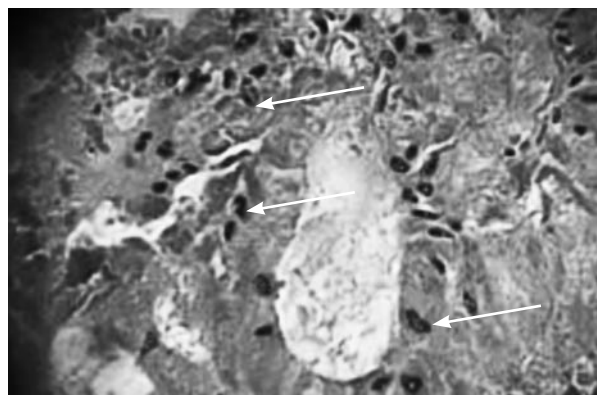
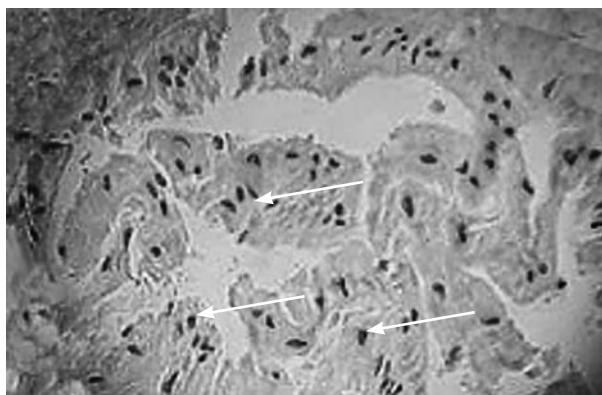


Рис. 1. **Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия**
Тонкая кайма слизи на апикальной поверхности клеток.
а) метод Гримелиуса, Ув.×100; б) метод Массона-Гамперля, Ув.×200.

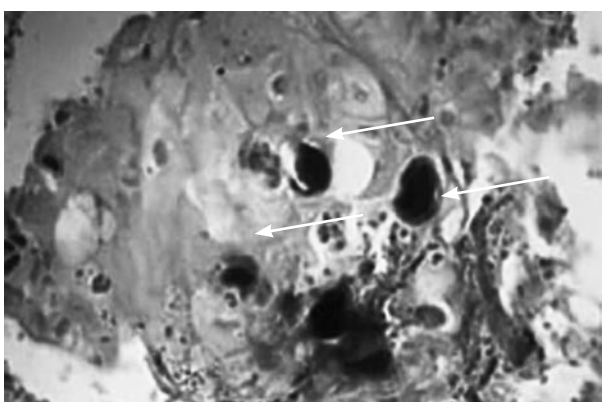


Рис. 2. **Низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия**
а) Серотонинсодержащие апудоциты
в ткани аденокарциномы, метод Массона-Гамперля
Ув.×200.

ровки рака эндометрия. Оценивали количество аргирофильных клеток, размеры апудоцитов и их расположение в клетке. Выявлено, что в цитоплазме апудоцитов четко контурированные гранулы располагались в основном перинуклеарно. В низкодифференцированных аденокарциномах гранулы были более четко обособлены и занимали апикальную часть клетки, иногда формируя «апикальную клетку». В высокодифференцированных аденокарциномах более крупные и многочисленные аргирофильные гранулы занимали, как правило, всю цитоплазму клеток (Рис. 1а, б).

Таким образом, чем выше дифференцировка рака эндометрия, тем большее количество апудоцитов обнаружено в его паренхиме и отмечено более диффузное их расположение. При снижении дифференцировки опухоли размеры и количество апудоцитов уменьшались, гранулы располагались преимущественно в апикальной части клеток.

При проведении количественного анализа апудоцитов было выявлено, что при гиперпластических процессах эндометрия происходит

увеличение количества эндокринных клеток до $24,6 \pm 2,34$ по сравнению с контрольной группой ($15,1 \pm 1,21$). При начальных стадиях аденокарциномы тела матки наблюдали еще более значительное увеличение количества эндокринных клеток — до $105,3 \pm 12,04$, при распространенных процессах — до $120,5 \pm 5,2$.

Апудоциты, вырабатывающие серотонин (ЕС-клетки), обнаружены у 48% пациенток с гиперпластическими процессами и у 52% больных раком эндометрия. Количество их различно, и четкой взаимосвязи со степенью морфологической перестройки не обнаружено (Рис. 2).

Проведена оценка взаимосвязи пролиферативной активности эндометрия (количество патологических митозов и митотический индекс) с наличием клеток диффузной эндокринной системы. Выявлено, что у больных с наличием апудоцитов в эндометрии показатели пролиферативной активности снижены в 1,5-2 раза по сравнению с больными, у которых в эндометрии эти клетки не выявлены (Таблица 1).

Полученные данные о влиянии клеток APUD-системы на пролиферативную активность клеток эндометрия согласуются с сообщениями ряда авторов об исследованиях в клинике и эксперименте.

Заключение

Клинико-морфологический анализ показал, что в наблюдениях, где в эндометрии выявлены клетки APUD-системы, имел место комплекс эндокринно-метаболических нарушений: ожирение, повышение артериального давления, сахарный диабет. Частота сопутствующих заболеваний в этих случаях была значительно выше, чем у больных без апудоцитов в эндометрии. Это было подтверждено результатами гистохимических исследований по идентификации биологически

Таблица 1

Пролиферативная активность клеток эндометрия

Гистотип эндометрия	С апудоцитами в эндометрии		Без апудоцитов в эндометрии	
	Митотический индекс	Патологические митозы	Митотический индекс	Патологические митозы
Железистая гиперплазия	1,4±9	2,9±1,1	2,5±1,35	4,2±1,52
Плоско-клеточная метаплазия	4,5±1,82	5,4±0,44*	6,32±1,2	9,67±0,87
Предрак	6,31±1,2	9,6±0,1	9,67±0,88*	14,1±2,08
Рак	8,9±0,9*	10,4±1,8	12,33±2,1	16,1±2,5

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с группой с апудоцитами в эндометрии.

активных веществ, вырабатываемых клетками APUD-системы эндометрия.

Было обнаружено, что доминирующей клеточной популяцией среди апудоцитов являются ЕС-клетки, вырабатывающие серотонин, который способен влиять на процессы клеточного деления, замедляя пролиферацию клеток и опухолевый рост, а при гиперсекреции — вызывать обменно-эндокринные нарушения в организме больных. Также была выявлена взаимосвязь количества апудоцитов в эндометрии со степенью дифференцировки рака эндометрия — обнаружено, что по мере снижения дифференцировки опухоли уменьшается количество апудоцитов.

Cells apud-systems at endometrium proliferative processes

A.L. Chernyshova, L.A. Kolomyets, N.G. Kritskaya, I.V. Sukhodolo

The aim of present investigation was to study the interaction of cells APUD-systems with endometrium proliferative processes under hyperplastic processes and cancer. We examined 184 women, of which 135 patients were diagnosed hyperplastic processes of endometrium, 34 women had a cancer of endometriae. Evaluation of interacting apudocyte quantitative and qualitative analysis with the degree of endometrium differentiation and exchange-endocrine disturbances has been conducted. Moreover the influence of APUD-system cells on the proliferative activity was studied. It has been revealed that the number of endocrine cells increases to $24,6 \pm 2,3$ under hyperplastic processes. Apudocyte content was $105,6 \pm 12,04$ — in case of early cancer and $120 \pm 12,04$ — under terminal cancer. These data suggest, that the number of apudocytes in endometrium parenchima increased with rising degree of endometrium cancer differentiation. Analysis of interactions between apudocytes amount and exchange-endocrine disturbances revealed that the last occurred in patients with apudocytes in endometrium in 92% of cases and without apudocytes — in 51%. Moreover, it has been found connection of endometrium proliferative activity with presence of apudocytes. There was observed an enhancement of proliferative activity while deteriorating morphological reconstruction of premalignant changes of endometrium and 1,5-2-fold decrease of endometrium apudocytes number in women had apudocytes in endometrium.

erative activity with presence of apudocytes. There was observed an enhancement of proliferative activity while deteriorating morphological reconstruction of premalignant changes of endometrium and 1,5-2-fold decrease of endometrium apudocytes number in women had apudocytes in endometrium.

Литература

1. Ашрафян Л.А. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, Е.Г. Новикова // Журнал акушерских и женских болезней. — 2001. — Т. XLX. — Вып. 1. — С. 27-33.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. — С-Пб., 2000. — 199 с.
3. Васильев Д.А. Активность пероксидазы в ткани рака тела матки: связь с эстрогенизацией и клинкоморфологическими особенностями опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Васильев. — С-Пб., 2003. — 23 с.
4. Горбунова В.А. Редкие опухоли APUD-системы и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, Г.Н. Егоров. — М., 1999. — 25 с.
5. Райхлин Н.Т. Еще раз про апудоциты... / Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, Л.А. Барышевская // Архив патологии. 2000. Т.62. № 2. С.57-60.
6. Хаджимба А.С. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия / А.С. Хаджимба: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2003. 27 с.
7. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский. Москва, 2002. 264 с.
8. Burke T.W. Cancers of Uterine Body / T.W. Burke, P.J. Eifel, F.M. Muggia // Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th ed.). — Lippincott Williams & Wilkins. — 2001. — P. 10.
9. Maggino T. An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: a CTF study / T. Maggino // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 68. — P. 274-279.
10. Elagoz S. Relationship between FIGO grade and AgNOR, S100-positive langerhans cells in endometrial adenocarcinoma / S. Elagoz, D. Arici, H. Aker // Pathol. Int. — 2000 (Aug). № 50 (8). P. 616-619.