



Гиперплазия эндометрия — современный взгляд на проблему

¹П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека, ²И.В. Гужевская, к.мед.н., ¹Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач, ²Л.А. Жабицкая

¹ ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Несмотря на многочисленные исследования и значительные успехи в изучении патогенеза гиперплазии эндометрия (ГЭ), многие вопросы лечения и профилактики этой патологии до настоящего времени окончательно не решены. Среди женщин моложе 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции железистая ГЭ наблюдается в 6,6% случаев, а у пациенток с поликистозом яичников риск развития ГЭ составляет 75-91%.

Эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов из-за присутствия в нем специфических рецепторов. Сбалансированное гормональное воздействие через цитоплазматические и ядерные рецепторы обеспечивает периодическое циклическое превращение слизистой оболочки матки. Нарушение гормонального статуса женщины может привести к изменению роста и дифференцировки клеточных элементов эндометрия с последующим развитием гиперпластических процессов.

Отсутствие тенденции к снижению частоты случаев ГЭ может быть обусловлено повышением гормональнозависимой заболеваемости у женщин как в репродуктивном, так и в перименопаузальном периоде. Высокая частота рецидивирования ГЭ диктует необходимость совершенствования тактики ведения таких пациенток и оптимизации применения гормональной терапии. При этом практическим врачам необходимо помнить, что ГЭ может быть прогностическим фактором развития аденокарциномы эндометрия или сосуществовать с атипичской гиперплазией и аденокарциномой.

Высокий онкологический риск отмечен при наличии очагов персистирующей гиперплазии, которые представляют собой вновь активирующиеся гиперпластические процессы. Исследованиями ряда авторов [1-3] доказано, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом опреде-

ляется рецепторным фенотипом эндометрия. На данный период выделяют два типа эстрогенных рецепторов — ER- α и ER- β , а также две изоформы прогестероновых — PR-A и PR-B. ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия.

На протяжении нормального менструального цикла их содержание изменяется и претерпевает закономерные колебания: количество ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы; уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции. Как отмечают Г.Е. Чернуха и соавт. [3], концентрация ER и PR колеблется не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки. При этом данные литературы о содержании рецепторов к половым стероидным гормонам при ГЭ крайне разноречивы.

Г. Чернуха, J. Gupta, P. Chien [1, 4] отмечают наличие взаимосвязи рецепторного аппарата с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при простой ГЭ и на уменьшение — при сложной, особенно при атипичной. По мнению V. Chen, такая закономерность наблюдается в отношении PR [5]. В то же время, согласно результатам исследований T. Maruo et al. [6], не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа эндометрия при ГЭ, а также зависимости экспрессии рецепторов от ее формы. В настоящее время существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем снижения содержания ER и PR.

По мнению E. Akesson et al. [7], высокая экспрессия половых стероидных гормонов рассматривается как прогностический фактор адекватной



реакции на воздействие экзогенных гормонов. Снижение экспрессии сопряжено с дисфункцией сигнальных путей, регулирующих действие половых стероидов, и часто сочетается с возрастанием экспрессии факторов роста. Как считают A. Vereide et al., различные виды прогестагенов и схемы их назначения в разной степени ингибируют как экспрессию PR и ER в железах и строме эндометрия, так и пролиферативную активность [8].

Согласно имеющимся литературным данным, одной из основных причин развития пролиферативных заболеваний эндо- и миометрия считается дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза. Однако результаты исследований уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и proliferating cell nuclear antigen (PCNA) в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ различны. Так, в одних исследованиях обнаружено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии [9, 10], в то время как в других получены данные о низкой экспрессии Ki-67 и PCNA [11] и отсутствии существенных различий в их экспрессии при разных формах ГЭ.

В исследованиях M. Gomez et al. [13] установлено, что лечебное воздействие комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) на эутопический и эктопический эндометрий обусловлено снижением пролиферативной активности и активацией апоптоза. Аналогичный эффект имеет место и при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) с целью контрацепции, лечения эндометриоза и для защиты эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии.

Согласно данным литературы, ЛНГ с успехом применяют для лечения ГЭ, что обусловлено его эффективностью за счет специфичности воздействия, минимальными системными нежелательными эффектами, обратимостью действия и экономичностью. Однако, как указывают Г. Чернуха и соавт. [3], молекулярные механизмы действия ЛНГ-ВМС продолжают исследоваться, недостаточно изученными остаются вопросы влияния ЛНГ-ВМС на маркеры пролиферации и модуляцию экспрессии рецепторов при различных формах ГЭ. Ученые задались целью определить возможные механизмы реализации лечебного эффекта ЛНГ-ВМС при различных формах ГЭ путем исследования экспрессии рецепторов к половым стероидам и пролиферативной активности клеток эндометрия. Результаты проведенной работы показали, что внутриматочное воздействие ЛНГ сопровождается уменьшением пролиферативной активности железистых и особенно стромальных клеток эндометрия, о чем свидетельствует уровень экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA. Так, при простой и сложной ГЭ на фоне ЛНГ-ВМС экспрессия маркеров пролиферации снижается приблизительно в 2,5 раза, при

атипичной – только в 1,5, и к концу курса терапии – почти в 2 раза ниже аналогичных показателей контрольной группы пациенток с простой и сложной ГЭ ($p < 0,05$). Это дает право авторам считать научно обоснованным внутриматочное применение ЛНГ в качестве высокоэффективного средства лечения простой и сложной ГЭ и альтернативного – при лечении атипичной ГЭ у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в беременности.

Нами проводилось исследование, цель которого состояла в изучении факторов риска развития ГЭ у женщин моложе 45 лет с хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов.

Было обследовано 97 пациенток в возрасте от 21 до 42 лет с ГЭ, хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Диагноз хронической дисфункции яичников устанавливали на основании нарушения менструального цикла в течение 6 мес и более.

Всем женщинам проводили традиционные клинические исследования, включая общий анализ крови и мочи, а также были взяты бактериологические посевы и проведены ПЦР-диагностика соскобов из цервикального канала на наличие инфекций, передающихся половым путем; кольпоскопия и УЗИ органов малого таза на аппарате Voluson 730-Pro GE с использованием 3D/4D трансвагинального датчика с частотой 6–9 МГц.

Кроме клинических данных, результатов инструментальных, гормональных исследований и функциональных тестов, ановуляторные циклы подтверждались на основании гистологического исследования соскоба слизистой тела матки при отсутствии секреторной трансформации эндометрия на фоне хронической дисфункции яичников. В исследование включали женщин, не получавших гормональную терапию в течение предшествующих 8–9 мес. Пациентки, страдающие гипо- и гонадотропной аменореей, гиперпролактинемией, врожденной гиперплазией коры надпочечников, с диагностированной миомой матки, эндометриозом, tuboовариальными образованиями, не входили в исследование.

У всех 97 пациенток исследовали функцию яичников. Определяли уровень лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола (E_2) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на 3–4-й день цикла от начала спонтанной менструации или при скудных менструациях – олигоменореей или менструальноподобной реакции у женщин с аменореей. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

В процессе исследования пациентки были распределены на четыре группы в зависимости от характера дисфункции яичников. Первую группу составила 41 (42,2%) женщина с



рецидивирующими функциональными кистами яичников или персистирующими фолликулами. Во вторую группу включили 31 (31,9%) пациентку с гиперандрогенией яичникового генеза, в третью – 12 (12,3%) женщин с гипоэстрогенией. В четвертую группу вошли 13 (13,4%) пациенток, у которых на фоне дисфункции яичников и воспалительных заболеваний внутренних половых органов гормональные показатели в сыворотке крови были в пределах нормативных значений.

Контрольную группу составили 20 женщин той же возрастной категории с нарушенной менструальной функцией, но не имеющих воспалительных заболеваний внутренних половых органов. С их согласия им проводили диагностическую гистероскопию с забором материала слизистой полости матки. При гистологическом исследовании ГЭ у этих пациенток не была установлена.

У женщин первой группы отмечалась характерная особенность – абсолютная гиперэстрогения на фоне воспалительного процесса, преимущественно придатков матки. Содержание эстрадиола в крови у них было выше (211-277 пг/мл), чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,01$). Индекс свободного E_2 (соотношение E_2 /ГСПС) также был высоким. У 39 (95,1%) из них обнаружена ГЭ, а при УЗИ диагностированы фолликулярные кисты яичников или персистирующие фолликулы.

Результаты исследований у женщин второй группы показали следующее. Уровень ЛГ в сыворотке крови был в пределах верхней границы нормы или превышал ее, соотношение ЛГ/ФСГ было повышено – 2,7. Содержание общего тестостерона и индекс свободного тестостерона превышали аналогичные показатели в контрольной группе и у пациенток из других групп ($p < 0,01$). Во время проведения эхографии у 27 (87%) лиц выявлены признаки поликистоза яичников, у 29 (93,5%) – была диагностирована ГЭ, у 16 (55,1%) – обнаружена сложная ГЭ.

У представительниц третьей группы отмечалась гипоэстрогения, содержание общего E_2 равнялось $6,7 \pm 3,5$ пг/мл, индекс свободного E_2 был ниже по сравнению с женщинами контрольной и других групп ($p < 0,01$). ГЭ у этих пациенток не была обнаружена.

У женщин четвертой группы абсолютные величины гормонов находились в пределах референтных значений. Однако были нарушены их соотношения вследствие снижения концентрации ГСПС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У трех из 13 женщин диагностирована простая ГЭ.

Таким образом, ГЭ была выявлена преимущественно у лиц с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и отсутствовала у женщин с гипоэстрогенией яичников.

Эндометрий как ткань-мишень, испытывающий на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к эстрогенам, оказывающим специфическое действие на его структуру и функ-

цию. В свою очередь, эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая в отсутствие достаточного влияния прогестерона трансформируется в железистую гиперплазию [14].

В 1975 г. была опубликована гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная группой экспертов ВОЗ, согласно которой выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. В дальнейшем она была несколько детализирована [15] и в настоящее время выглядит следующим образом.

Классификация гиперпластических процессов эндометрия (схема) [15]:

- простая неатипичная гиперплазия эндометрия;
- комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия;
- простая атипичная гиперплазия эндометрия;
- комплексная атипичная гиперплазия эндометрия;
- аденокарцинома

Согласно МКБ-10, ГЭ может быть классифицирована следующим образом:

N84 Полип женского полового органа

N84.0 Полип тела матки

Полип эндометрия

N85 Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия:

кистозная, железисто-кистозная, полипоидная

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

Следует отметить, что в последнее время в научных публикациях вновь появился широко используемый в прежние годы термин «аденоматоз эндометрия» с соответствующей характеристикой. При проведенном гистологическом исследовании соскобов преимущественно в первой и второй группах была выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и по пять случаев наличия железистого полипа эндометрия, а также у четырех пациенток – аденоматоз эндометрия без атипии и у трех женщин со сложной ГЭ – атипия.

При исследовании уровня E_2 в группах установлены наиболее высокие (277-284 пг/мл) его показатели у женщин с простой ГЭ: у 31 (75,6%) пациентки первой группы и у 25 (80,6%) – второй ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. При оценке уровня общего E_2 , проведенной у пациенток с эндометрием в стадии пролиферации и у лиц со сложной ГЭ, существенных различий не выявлено (соответственно $211 \pm 17,2$ и $247,7 \pm 33,3$ пг/мл). По мнению Н.М. Побединского и соавт. [16], это вполне закономерно, когда уровень E_2 у пациенток, у которых эндометрий не имел признаков функциональной активности,

Схема. Классификация гиперпластических процессов эндометрия (ВОЗ, 1994)



был достоверно ниже, чем у женщин с эндометрием в стадии пролиферации или гиперпластически измененной слизистой полости матки. Авторы полагают, что полученные результаты согласуются с общеизвестными представлениями о стимулирующем действии E_2 на клеточную пролиферацию и о его значении в развитии ГЭ.

Н. Niikura et al. [17] доказали, что E_2 обладает митогенным действием на эндометрий, способствует экспрессии рецепторов E_2 , увеличивает локальную секрецию полипептидных факторов роста, что повышает чувствительность ткани к гормональному воздействию. При этом прямая зависимость между абсолютными показателями содержания E_2 в плазме крови и морфологической картиной гиперплазированного эндометрия отсутствует.

В литературных источниках [18] отмечается большое число случаев рецидивирования простой ГЭ (0,25-64,7%) (особенно у лиц с нарушением функции яичников и воспалительными заболеваниями придатков матки), наличие которого ввиду онконастороженности зачастую становится решающим в выборе гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Поэтому у таких пациенток более значимые отличия получены при анализе биодоступного E_2 , рассчитанного по его отношению к ГСПС (индекс свободного E_2). Наи-

более низкие его значения установлены у лиц без ГЭ по сравнению со всеми остальными пациентками ($6,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$), причем не обнаружено взаимосвязи со структурными особенностями эндометрия. Это может наблюдаться у женщин с гипоэстрогенией, которые в большинстве случаев не имеют факторов риска ГЭ.

Если же у пациенток с ГЭ были обнаружены достоверные отличия по уровню свободного E_2 в соответствии с видом гиперплазии, то этот показатель был самым высоким у больных со сложной ГЭ с атипией ($13,1 \pm 0,8$), несколько ниже при сложной ГЭ без атипии ($9,7 \pm 0,7$; $p < 0,05$) и еще ниже при ГЭ ($7,9 \pm 0,5$; $p < 0,01$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что выраженность эстрогенного воздействия является существенным фактором развития ГЭ. Необходимо обратить внимание, что при этом повышение уровня общего E_2 имеет значение в формировании простой ГЭ, а развитие сложной ГЭ происходит на фоне нормальной концентрации общего E_2 , но при повышении его биодоступности. В таких случаях увеличение соотношения E_2 /ГСПС свыше 8 приводит к росту относительного риска ГЭ в 2,1 раза, свыше 9-10 – относительного риска сложной ГЭ в 3,7 раза.

В конечном счете данные литературы [16, 17] и полученные результаты собственных



исследований нельзя трактовать с позиции патогенеза разных вариантов гиперплазии в зависимости от уровня эстрогенного влияния.

Несоответствие в уровне биодоступного E_2 при простой и сложной ГЭ нельзя считать основанием для утверждения роли этого фактора как главного в формировании выраженности гиперплазий, поскольку содержание свободных эстрогенов определяется не только уровнем общего E_2 в плазме крови, но и уровнем ГСПС, так как таковой регулируется многими факторами.

J.E. Nestler et al. [19], S. Toprak et al. [20] отмечают, что при нормальной массе тела эстрогены стимулируют выработку ГСПС печенью, однако при гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирении, т.е. при наличии метаболических нарушений, содержание в крови ГСПС снижается.

Научными изысканиями, выполненными в последние десятилетия, доказана зависимость метаболических процессов от содержания в организме стероидных гормонов. В то же время, как указывалось выше, сами стероиды имеют возможность метаболизироваться в различных тканях организма. Взаимодействие инсулинозависимых тканей организма (жировой, мышечной, печеночной) и стероидных гормонов представляет большой научно-практический интерес [14].

Следовательно, снижение уровня ГСПС является, с одной стороны, фактором, способствующим повышению биодоступности эстрадиола, с другой – показателем, отражающим наличие и тяжесть метаболических нарушений. Таким образом, для пациенток с яичниковой гиперандрогенией характерно снижение уровня ГСПС и повышение содержания свободных стероидов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при гиперинсулинемии отмечается подавление в печени синтеза ГСПС и, как следствие, повышение в плазме крови свободного эстрадиола. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации ГСПС. Кроме того, гиперинсулинемия у женщин с яичниковой гиперандрогенией может способствовать формированию ГЭ, непосредственно воздействуя на эндометрий.

L. Giudice (1994) в собственных исследованиях доказал прямое стимулирующее влияние на эндометрий инсулина и инсулиноподобного фактора роста [21], количество и биодоступность которого при гиперинсулинемии увеличены [22]. H. Watson et al. [23] сообщают, что гиперандрогения усиливает стимулирующее действие эпидермального фактора роста на пролиферацию эндометрия.

I. Konishi et al. [24] указывают на увеличение количества рецепторов ЛГ в гиперплазированном эндометрии, что также может свидетельствовать о непосредственном участии этого гипофизарного гормона в развитии ГЭ. Следовательно, у пациенток с гиперандрогенией и воспалительными забо-

леваниями внутренних половых органов, особенно во второй группе (выявлены наиболее низкие уровни провоспалительных цитокинов), в патогенезе тяжелых гиперплазий повышение биодоступности E_2 является одним из факторов комплексного воздействия на состояние эндометрия.

Тяжесть и длительность эстрогенного воздействия на слизистую полости матки нами оценивались по предполагаемой продолжительности нарушения функции яичников (гиперполименореи, альгодисменореи и ановуляторных циклов). Длительность нарушения функции яичников, особенно с гиперполименореей и ановуляторными циклами, у трех женщин составляла более чем 2,5 года со сложной ГЭ и атипией ($9,1 \pm 1,5$ года; $p < 0,01$) по сравнению с другими вариантами строения эндометрия.

Независимо от типа нарушений менструальной функции, особенно при дисфункции яичников (с гиперполименореей и ановуляторным типом) риск развития сложной ГЭ возрастает в 2,5 раза при длительности данной патологии от 5 лет и более на фоне воспалительных процессов внутренних половых органов, особенно у пациенток старше 30 лет.

При проведенном клиническом анализе картины различных ГЭ было отмечено, что характер дисфункции яичников имел свои особенности в зависимости от строения эндометрия и практически не был связан с типом нарушения менструальной функции, например с гиперполименореей, ановуляцией.

У женщин с эндометрием без признаков функциональной активности чаще других типов нарушений отмечалась олигоменорея в сочетании с эпизодами вторичной аменореи ($p < 0,01$). У девяти (81,8%; $p < 0,01$) из 11 пациенток с простой ГЭ достоверно чаще наблюдалась олигоменорея, чередующаяся с эпизодами дисфункциональных маточных кровотечений.

У трех из 16 пациенток со сложной ГЭ с атипией (вторая группа) выявлена олигоменорея. Принимая во внимание литературные сообщения, что олигоменорея является самым легким нарушением менструального цикла, такие женщины в течение довольно продолжительного периода времени не обращались к врачам женских консультаций. В таких случаях, соответственно, и увеличивается длительность нарушений функции яичников, и, безусловно, повышается риск развития тяжелых видов гиперплазии [16, 20].

Анализ результатов определения противовоспалительных цитокинов показал, что у больных первой и третьей групп уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1β и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) достоверно снижены по сравнению с контрольной группой. И только у пациенток четвертой группы, у которых на фоне дисфункции яичников с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов отклонения



гормональных показателей не отмечались, эти уровни были в пределах нижней границы нормы.

Таким образом, данными литературы и результатами собственных исследований еще раз подтверждена роль гиперэстрогении в развитии ГЭ. Вместе с тем следует отметить, что в патогенезе и клинической картине простой и сложной ГЭ были обнаружены различия.

Итак, закономерным является то, что для развития простой ГЭ наличие гиперэстрогении становится необходимым и достаточным условием, в то время как для развития сложной ГЭ, в т.ч. с атипией, гиперэстрогения является необходимым, но при этом недостаточным условием [16].

Как указывают Chen Y. et al. [25], дополнительным фактором для развития сложной ГЭ на системном уровне следует считать гиперинсулинемию, которая опосредованно и прямо стимулирует пролиферацию и угнетает апоптоз. Однако не менее важную роль играют локальные изменения эндометрия, приводящие к извращенной реакции на ткани, на гормональное и паракринное воздействие [16].

И наконец, у лиц со сложной ГЭ, страдающих дисфункцией яичников с воспалительными заболеваниями половых органов, содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови было низким по сравнению с умеренно сниженными показателями у пациенток из других групп (особенно четвертой), у которых не выявлены отклонения гормональных показателей, и у женщин контрольной группы.

Следует отметить, что помимо гиперэстрогении активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста IGF-1, EGF, TGF α , а также (как уже упоминалось ранее) – факторы пролиферации PCNA, Ki-67, необходимые для репликации геномной ДНК. В литературных источниках имеются сведения о том, что при сложной ГЭ как с атипией, так и без нее отмечены высокая продукция и накопление сосудисто-эндотелиального фактора роста, что указывает на активные процессы ангиогенеза и высокий риск малигнизации [26].

При анализе молекулярных основ развития ГЭ большое внимание уделяется состоянию экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментам, участвующим в его модификации. В этой связи И. Макаров, Т. Овсянникова и соавт. [27] целью исследования поставили определение роли лизилоксидазы (LOX) в генезе ГЭ. LOX – это медь-содержащая аминоксидаза, принадлежащая к семейству, состоящему, по последним данным, из пяти членов: LOX и лизилоксидазоподобных протеинов – LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4. Наиболее изученной является сама LOX. Ее основной функцией является инициирование образования межмолекулярных кросс-сшивков в кол-

лагене и эластине, что способствует повышению прочности и упругости волокон, а также формированию целостной структуры этих волокон. Следовательно, для нормальной жизнедеятельности организма необходима LOX. В ходе исследований доказано, что LOX участвует в контроле за внутриклеточной активностью. Экспрессия LOX значимо увеличивается при гипоксии, при этом установлена связь между экспрессией LOX и фактора, индуцирующего гипоксию (HIF).

Состояние кислородного голодания является характерным признаком клеточного метаболизма в очагах воспаления и травматического повреждения. Таким образом, ядерный фактор HIF-1 и LOX могут явиться еще одним связующим компонентом между гиперпластическими процессами в эндометрии и опухолеобразованием. Для изучения вышеизложенного было проведено исследование среди 66 пациенток [27]. Экспрессию LOX определяли с помощью иммуногистохимического исследования, которое проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием специфических поликлональных антител к LOX на парафиновых срезах. В результате авторы пришли к заключению, что иммуногистохимическими исследованиями не выявлено принципиального различия в продукции и накоплении LOX при простой и сложной морфологической форме ГЭ без атипии. Достоверно высокий уровень LOX у пациенток с атипичной ГЭ свидетельствует о наличии клеточной гипоксии и нарушении межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия в ткани эндометрия. Женщины со сложной и простой ГЭ с атипией относятся к группе высокого риска возможной малигнизации.

Ранее указывалось, что хроническое воспаление рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для последующего развития гиперпластических и неопластических заболеваний. При этом молекулярные механизмы, способствующие нарушению тканевого и клеточного гомеостаза с возникновением гиперпластических изменений при длительно текущей местной воспалительной реакции в эндометрии, изучены недостаточно. Согласно данным иммунобиохимического исследования, проводимого T. Nieminen et al., O. Vozdogan et al., установлено изменение экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез, ремоделирование межклеточного матрикса при ГЭ в зависимости от ее морфологического варианта, а также наличия сопутствующих гиперпластических заболеваний (миомы матки, аденомиоза) [28, 29].

И. Станоевич, В. Землякова и соавт. [30] проводили исследование, цель которого заключалась в определении участия аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста RASSF1A, CDH1, P21^{waf1}, CD44 в развитии ГЭ на фоне хронического эндометрита. Исследование проводили 52 пациенткам с морфологически



верифицированной ГЭ: с простой ГЭ без атипии – 41 женщине, со сложной ГЭ без атипии – девяти и двум пациенткам со сложной ГЭ с атипией. Средний возраст пациенток – $37,9 \pm 3,8$ года.

В зависимости от наличия гистологических признаков хронического эндометрита женщины были распределены на две группы: в первую вошли 27 пациенток с ГЭ без признаков хронического эндометрита; во вторую – 25 больных с сочетанием ГЭ и хронического эндометрита. Геномную ДНК выделяли из операционного материала (образцов эндометрия) методом фенолхлороформной экстракции. Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей исследуемых генов применяли метод метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). Авторы установили, что возможными механизмами развития ГЭ при хроническом эндометрите могут быть отсутствие остановки пролиферативного сигнала через гиперметилирование гена P21 и нарушение связи клеток эндометрия с межклеточным матриксом метилирования гена CD44.

Нами проведено исследование генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у 34 женщин позднего репродуктивного возраста (37-45 лет). Первая группа состояла из 22 пациенток с гиперпластическими процессами. Во вторую группу вошли 12 женщин без патологии эндометрия. У представительниц первой группы по сравнению со второй достоверно чаще регистрировался мутантный аллель А гена CYP1A, а также выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1. Результаты исследования свидетельствуют о возможном вовлечении ферментов CYP1A2 и SULT1A1 в патогенез ГЭ [31].

По мнению Н. Артымук и соавт. [34], любое нарушение в одной из этих систем, вызванное изменением активности ферментов, приводит к изменению содержания эстрогенов, что может быть причиной возникновения пролиферативных процессов.

Г. Чернуха и соавт. определяли клиническую значимость экспрессии μ РНК-генов, участвующих в процессах апоптоза, и гена-супрессора опухолевого роста PTEN при разных типах ГЭ и эндометриодной карциноме. С этой целью было проведено клиничко-лабораторное обследование и взятие образцов ткани эндометрия у 133 пациенток. В основную группу вошли 64 женщины с ГЭ (31 – с простой, 18 – со сложной, 15 – с атипичной); в группу сравнения – 22 пациентки с эндометриодной карциномой; в группу контроля – 47 лиц с морфологически неизменным эндометрием в стадии пролиферации ($n = 26$) или в стадии секреции ($n = 21$). Методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проводили изучение экспрессии μ РНК-генов апоптоза: ингибиторов BCL2, BAG1, BIRC5 и индукторов BAX, NDRG1.

Экспрессию гена PTEN определяли двумя независимыми методами – ОТ-ПЦР и иммуногистохимическим. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты свидетельствуют о вероятной роли запрограммированной гибели клеток в развитии эндометриодной карциномы эндометрия. Снижение экспрессии μ РНК-гена NDRG1, PTEN, индекса NDRG1/BIRC5 предположительно можно рассматривать в качестве молекулярно-генетических предикторов риска злокачественной трансформации эндометрия [32].

О. Лысенко, С. Занько [33] изучали содержание цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при гиперпластических процессах и полипах эндометрия у 131 женщины в репродуктивном и пременопаузальном возрастных периодах. Пациентки были рандомизированы на шесть групп в зависимости от возраста и гистологического заключения. В аспирате из полости матки и сыворотке крови у них определяли концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследования показали, что причиной дисфункции локального иммунитета и Fas-зависимого апоптоза при патологии эндометрия могут быть перенесенные воспалительные заболевания, внутриматочные вмешательства, применение внутриматочной контрацепции. Определение цитокинов и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки может стать полезным диагностическим маркером гиперплазии и полипов эндометрия.

Терапия гиперпластических процессов до настоящего времени остается актуальной проблемой и проводится с учетом возраста пациентки, структуры эндометрия, клинических симптомов, противопоказаний к тому или иному методу лечения, отсутствия аллергии к лечебным препаратам, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, наличия метаболического синдрома.

Достигнутые успехи в диагностике ГЭ определяют главную задачу обеспечения адекватного лечения.

Способность гормональной терапии (прогестагенов) вызывать регрессию ГЭ освещена многими исследователями. Среди возможных причин нарушения терапевтической эффективности прогестагенов следует отметить наличие очагов персистирующей гиперплазии, нарушение процессов апоптоза, снижение продукции и накопления трансформирующего фактора роста β . При наличии ГЭ применяются эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, производные андрогенов, аГнРГ. Эти препараты обратимо блокируют секрецию гонадотропинов, а также оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки



эндометрия за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. Однако прежде чем начать гормональную терапию, необходимо провести гистероскопию и получить результаты гистологического исследования.

При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта от консервативного гормонального лечения в течение 3 мес предусматривается хирургическое вмешательство — малоинвазивные трансцервикальные операции — термическая абляция и резекция эндометрия. Предпочтение следует отдавать лазерной абляции эндометрия как менее травматичной и более безопасной операции.

Окончательным методом лечения ГЭ при неэффективности вышеуказанных методов терапии в настоящее время считается гистерэктомия. На практике этот метод лечения используют у женщин перименопаузального возраста, особенно при сочетании ГЭ с миомой, аденомиозом на фоне дисфункциональных маточных кровотечений. Другие виды терапии возможны только в строго отобранных группах пациенток и приемлемы у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Наличие очагов персистирующей гиперплазии рассматривается как прогностический фактор развития рака эндометрия и поэтому в данном случае также необходима активная тактика — гистерэктомия.

По данным зарубежной литературы известны случаи развития аденокарциномы после трансцервикальной абляции эндометрия по поводу раннее существовавшей ГЭ [35].

Таким образом, из результатов обзора литературных источников и проведенных нами собственных исследований следует, что при изучении ГЭ необходимо не только уточнять некоторые клинические аспекты, но и найти системный патогенетический подход к этой проблеме, что является необходимым для выработки дифференцированного подхода к лечению данной патологии в каждом конкретном случае.

Список использованной литературы

1. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Слуккина Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия // Проблемы репродукции. — 2002. — № 2. — С. 36-40.
2. Refn H., Kjaer A. et al. Clinical and hormonal effects of two contraceptives: correlation to serum concentrations of levonorgestrel and gestodene. *Contraception*. — 1990. — Vol. 41. — № 3. — P. 259-269.
3. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А. и др. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 64-69.
4. Gupta J.K., Chien P.F. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81. — № 9. — P. 799-816.
5. Chen Y.P., Shen M., Chen C. et al. Study on expression of PCNA and estrogen, progesterone receptors in endometrial carcinoma // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2001. — Vol. 26. — № 2. — P. 123-125.
6. Maruo T., Matsuo H. et al. Effects of the progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // *Steroids*. — 2000. — Vol. 65. — P. 585-592.
7. Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // *Acta Obstetrica et Gynecol. Scand.* — 2010. — Vol. 89. — P. 393-398.

8. Vereide A.B., Kaino T., Sager G. et al. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* — 2006. — Vol. 101. — № 2. — P. 214-223.
9. Макаров О.В., Сергеев П.В., Карева Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 32-36.
10. Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 1. — С. 45-50.
11. Gorchev G., Milkov V., Popov I. et al. The formulation of the current management of patients with atypical hyperplasia. *Akush Ginekol (Sofia)*. — 1993. — Vol. 32. — № 3. — P. 30-31.
12. Hurskainen R., Teperi J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 291. — № 2. — P. 1456-1463.
13. Gomez M.K.O., Rosa-e-Silva J.C., Garcia S.B. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — № 11. — P. 2736-2745.
14. Дубовина С.О., Скачков Н.Н., Берлим Ю.Д. и др. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 41-44.
15. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. — 2004. — № 5, 1. — С. 9-15.
16. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Тимолова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 1. — С. 30-34.
17. Niikura H., Sasana H., Kaga K. et al. *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27. — № 3. — P. 282-289.
18. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 34. — С. 16-20.
19. Nestler J.E., Jokubowicz D.I., *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 617-623.
20. Toprak S., Vonem A., Cokir B. et al. *Horm. Res.* — 2001. — Vol. 55. — № 2. — P. 65-70.
21. Giudice L.S. *Fertil. And Steril.* — 1994. — Vol. 61. — P. 1-17.
22. Lin J., Li R., Zhou J. *Clin. Med. J.* — 2003. — Vol. 116. — № 2. — P. 301-304.
23. Watson H., Fraks S., Bonney R.C. *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — № 9. — P. 2585-2591.
24. Konishi I., Koshiyama M., Mandai M. et al. *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 65. — № 2. — P. 273-280.
25. Chen Y., Wang Y., Li M. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 1999. — Vol. 34. — № 11. — P. 652-654.
26. Закаблуква С.В. Состояние эндометрия у больных с миомой матки: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2004. — 24 с.
27. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10, № 6. — С. 18-21.
28. Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 18: 5772-5783.
29. Bozdogan O., Atasoy P., Erekl S. et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2002; 21: 4: 375-382.
30. Станоевич И.В., Землякова В.В., Фен И. и др. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 20-23.
31. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Яручик С.П. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці // ПАГ. — 2012. — № 5. — С. 73.
32. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Бурменская О.В. и др. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 1. — С. 63-69.
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокенового статуса и содержания SFAS-лиганда // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 63-68.
34. Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Иленко Е.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — Т. 9, № 2. — С. 17-20.
35. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — Т. 8, № 5. — С. 18-22.