

Агабабян Л.Р.,
Тоджиева Н.И.,
Ахмедова А. Т.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. - доц. А.Т. Сафаров) ФУВ СамМИ (ректор - проф. А.М. Шамсиев)

Гиперпластические процессы эндометрия чрезвычайно важная, сложная и многогранная проблема практической гинекологии. Эта патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) - наиболее частая форма патологии слизистой оболочки матки и трактуется как нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента ткани. Механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия до сих пор недостаточно изучены, что затрудняет разработку патогенетически обоснованного лечения [10, 29]. Не существует универсальной классификации, что препятствует однозначному пониманию процесса и приводит к разногласиям между клиницистами и морфологами [18,20]. Согласно гистологической классификации ВОЗ [9], были выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. Наиболее точно отражающей структурные и цитологические изменения эндометрия считается классификация, предложенная в 1994 году Международным обществом гинекологов-патологов и ВОЗ [9,20]: Гиперплазия эндометрия подразделяется на типичную и атипичную, в которой наряду со структурными изменениями желез, наблюдается клеточная и ядерная атипия. В зависимости от выраженности структурных нарушений ткани, в каждой из этих групп выделяют простую и сложную (комплексную) гиперплазию.

Некоторые авторы на основании данных молекулярной генетики, морфометрических и клинических данных используют понятие эндометриальной интраэпителиальной неоплазии, включая в эту группу атипичную гиперплазию и карциному *in situ* эндометрия [8,28]. В литературе можно встретить множество терминов, характеризующих атипичную гиперплазию эндометрия, таких как «аденоматоз», «аденоматозная гиперплазия», «кистозно-аденоматозная гиперплазия», «комплексная аденоматозная гиперплазия» и др. Подобные термины не имеют аналогов в мировой литературе и являются ошибкой перевода [16]. Так, термин «adenomatous» следует трактовать как «железистый». Следовательно, по мнению авторов, синонимом сложной типичной гиперплазии является термин железистая гиперплазия без атипии, а сложной атипичной - железистая гиперплазия с атипией, что отражает морфологическую характеристику пролиферативных изменений эндометрия.

В связи с недостаточной информативностью диагностических критериев классификации ВОЗ в 1999 г. Endometrial Collaborative Group была предпринята оригинальная попытка иначе классифицировать ГЭ. Была предложена альтернативная классификация, основанная на гистологических, цитологических, морфометрических и молекулярно-генетических критериях. Авторы считают главным выделить доброкачественную ГЭ с поликлональными изменениями и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (ЭИН) - предраковое поражение эндометрия. Диагностическими критериями ЭИН являются моноклональный рост эндометрия, очаг поражения более 1 мм и более 10 желез, удельная доля стромы менее 55%

и выраженные цитологические изменения [3,28].

В структуре гинекологической патологии ГЭ встречаются с частотой 15-40% [18,21]. Частота ГЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30% [11,26]. Наиболее часто ГЭ выявляют в возрасте 45-55 лет [11,26]. По мнению некоторых авторов, ГЭ встречаются у 50% пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [12,21].

К факторам риска развития ГЭ относятся раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, ожирение, гиперлипидемия, инсулин независимый сахарный диабет, нарушение менструального цикла, обусловленное ановуляцией, эндокринное бесплодие, синдром поликистозных яичников, эстрогенсекретирующие опухоли яичников, заместительная гормонотерапия в постменопаузе [7,23].

Ведущая роль в развитии ГЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции с недостаточностью прогестеронового воздействия. Эстрогенная концепция до сих пор сохраняет ведущее значение [17,27]. Так, формирование гиперплазии эндометрия может быть обусловлено хронической ановуляцией различной этиологии, приводящей к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении [4,9]. Кроме того, к избыточной пролиферации эндометрия приводят гиперпластические процессы в яичниках, некорректное применение эстрогенов, гиперплазия коры надпочечников, а также изменения в метаболизме гормонов вследствие ожирения, заболеваний печени и щитовидной железы [5,11].

Эндометрий - гормонально-зависимая структура, способная не только к полному циклическому обновлению, но и к реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма [19,22]: ГЭ значительно чаще встречаются у женщин при наличии метаболического синдрома, включающего, среди прочих обменных нарушений, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию [18,11]. Развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия далеко не всегда происходит на фоне гиперэстрогении [14,7]. Уровень эстрадиола сыворотки крови пациенток с ГЭ оказался на 25% ниже, чем у женщин без патологии эндометрия, в целом соответствуя общепринятой норме [17]. Повышение концентрации эстрадиола не является необходимым условием формирования гиперплазии эндометрия и, следовательно, существуют и другие механизмы, лежащие в основе патогенеза данной патологии.

Изменение гормональных взаимоотношений играет роль в развитии пролиферативных процессов в эндометрии. Эндометрий, как "ткань мишень", испытывающая на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов, оказывающих эффект на его структуру и функцию. Эстрогены - основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона, прогрессирует в железистую и атипичную гиперплазию. К нарушению взаимоотношений между прогестероном и эстрогенами и к возникновению относительной гиперэстрогении приводит ановуляция.

Согласно современным представлениям, гормоны непосредственно не вызывают опухолевую трансформацию

клетки [17,25]. В то же время они создают условия, при которых повышается вероятность возникновения рака под влиянием истинного канцерогенного фактора. Имеются три таких условия: увеличение пула пролиферирующих клеток, ослабление противоопухолевого иммунитета и снижение способности к репарации ДНК.

У многих больных ГПЭ - не самостоятельное заболевание, а морфологический маркер гиперэстрогении, как следствие доброкачественной опухоли или начального рака яичников [15,20]. Однако, данные исследований о возможности развития ГПЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют о наличии иных механизмов формирования гиперплазии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [13,24].

Активаторами пролиферативной активности эндометрия являются и факторы роста и маркеры пролиферации, необходимые для репликации геномной ДНК [6].

Помимо системных изменений, в формировании ГПЭ большое значение имеет адекватная реакция эндометрия на оказываемые гормональные воздействия. В литературе широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и

ядерными рецепторами. Эти нарушения при ГПЭ могут быть связаны с дефицитом рецепторов к прогестерону в клеточных элементах слизистой тела матки [19,28]. Существует мнение, что ГПЭ могут быть генетически детерминированы [1].

Одним из важных звеньев этиопатогенеза ГПЭ является хронический эндометрит [18,20]. При хроническом эндометрите повышена не только пролиферация клеток эндометрия, но и апоптоз, при этом баланс между процессами поддерживает тканевый гомеостаз. Развитие при хроническом эндометрите патологической пролиферации эндометрия или атрофии возможно при нарушении баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза (особенно на фоне вирусной инфекции) [2,6].

Таким образом, несмотря на совершенствование методов лечения, в последние годы отмечен рост заболеваемости ГПЭ, что связывают с увеличением числа женщин, страдающих нарушением обмена веществ, ростом числа хронической соматической патологии, снижением иммунитета, а также неблагоприятной экологической обстановкой [27]. Наряду с ростом заболеваемости, актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой сочетания данной патологии с другими пролиферативными заболеваниями органов репродуктивной системы.

Литература

1. Акмурадова Г.Р. Роль иммунологических и генетических детерминант в возникновении гиперпластических заболеваний женщин // Дисс., канд. мед. наук. М. - 2005. 2. Ахметова Е.С., Белокрыницкая Т.Е., Роль инфекций в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. - 2009. - С. 167-168. 3. Ваак J.P., Mutter G.L., et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than 1994 World Health Organization classification system. Cancer. 2005; 103(11): 2304-2312. 4. Бессмертная В.С., Самойлов М.В. и др. Морфологические и иммуногисто-химические особенности эндометрия у женщин с бесплодием // Архив патологии. 2008. т. 70. - №4. - с.31-34. 5. Вдовенко И. А. Клиноморфологическое обоснование комплексного лечения доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия // Дисс. канд. мед. наук. Оренбург. 2006. 6. Войташевский К.В. Генетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия у женщин. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2005. 7. Горбунова Е.Е., Прокопьева Т.А. Преморбидный фон у позднего репродуктивного и перименопаузального периодов с простой гиперплазией эндометрия без атипии // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. - 2009. - С. 175. 8. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. - М., 2005. 9. Кондриков Н.И. и др. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации. Акуш.гиги., 2011, №3, с. 42-46. 10. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. - М., 2009. - с.48. 11. Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач. - 2011. №3, - с.40-42. 12. Станоевич И.Е. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия: Дисс. канд. мед. наук. - М., 2007. 13. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов // Практич. онкол. - 2005. - №1. С. - 9-15. 14. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акуш.гиги., 2009, №4, с. 11-15. 15. Чернуха Г.Е. и др. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы // Акуш.гиги., 2011, №4, с. 64-69. 16. Чернуха Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия. // Акуш.гиги., 2013, №3, с. 26-32. 17. Шарапова О.В. и др. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Пробл. репрод. - 2006. - Т. 12, № 3. - с.31-36. 18. Шешукова Н.А. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акуш.гиги., 2011, №4, с. 16-21. 19. Шешукова Н.А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки // Акуш.гиги., 2012, №2, с. 72-75. 20. Allison K.N., Tenpenny E., Reed S.D., Swosheter E.M., Garsia R.L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2008; 16(4): 329-343. 21. Antunes A.Jr. et al. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy // Maturitas. - 2007. - Vol. 22. Bircan S., Ensari A., Ozturk S. et al. Immunohisto-chemical analysis of c-Myc, c-Jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // Pathol. Oncol. Res. - 2005. - Vol. 11, N-1, p. 32-39. 23. Clark T.J., Neelacantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006; 125 (2): 259-264. 24. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F. et al. Risk of complex atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. Am. J. Epidemiol. 2008; 168(6): 563-570. 25. Gallos I.D., Ofinran O., Shehmar M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Current management of endometrial hyperplasia - a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. Eur. J. Obstet. Gynecol. 2011; 158(2): 305-307. 26. Goldstein S.R. Modern evaluation of the endometrium. Obstet. Gynecol. 2010; 116: 168-176. 27. Haimovich S., Checa M.A., Mancebo G. et al. // Menopause. - 2008. - Vol. - 15, N-5, p. 1002-1004. 28. Hongying Dai, Shuping Zhao, Lin Xu Aiping Chen, Shuzhen Da. Expression of EGF, Vegf and FGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. Oncol. Rep. 2010; 23: m- 799. 29. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia. Semin. Diagn. Pathol. 2010; 27(4): 199-214.