Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте

10463

М.А. Павловская, Л.В. Гутикова, д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В течение последнего десятилетия частота поздних беременностей возросла на 50%, при этом возраст 35 лет уже фактически не считается поздним для рождения первого ребенка. Все чаще женщины откладывают наступление беременности до 40 лет, а то и после. Независимо от причин современное поколение сознательно откладывает рождение ребенка, поэтому чрезвычайно важно сохранить и укрепить репродуктивное здоровье этой категории женщин [7, 13, 25, 28].

В связи с повышением частоты возникновения заболеваний женских половых органов в позднем репродуктивном периоде отмечается снижение фертильного потенциала. Научные исследования демонстрируют, что именно в возрасте 30-40 лет достигает своего максимума встречаемость гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ). Поэтому проблема роста данной заболеваемости в указанной категории пациенток рассматривается прежде всего с позиции сохранения детородной функции. При этом необходимо учитывать особенности клинической манифестации, ограниченные возможности консервативного лечения ГПЭ при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, а также высокую частоту рецидивирования (44,1-64,7%) и риск малигнизации (0,3-45,1%), пропорциональный наличию атипии. Кроме того, отсутствие тенденции к снижению распространенности ГПЭ может быть обусловлено повышением частоты гормональнозависимых заболеваний у женщин в этот возрастной период. По данным литературы, ГПЭ составляют 15-40% в структуре всей гинекологической патологии, а при сочетании с миомой матки (самая распространенная опухоль женских репродуктивных органов) этот показатель повышается до 76%. В последние годы отмечен рост заболеваемости ГПЭ, что связывают как с неблагоприятной экологической обстановкой, так и с увеличением числа хронических соматических заболеваний и снижением иммунитета у женщин [26].

Несмотря на наличие большого количества исследований, вопросы своевременной диагностики и тактики лечения ГПЭ приобретают особую актуальность [25]. По нашему мнению, новые знания о механизмах возникновения и рецидивирования ГПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста дают возможность выработать патогенетически обоснованную тактику ведения данной категории пациенток, направленную на нормализацию функционирования женской половой сферы и организма в целом.

При рассмотрении вопросов этиопатогенеза ГПЭ необходимо отметить биологическую своеобразность эндометрия, заключающуюся в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма.

Эндометрий как ткань-мишень, испытывающая на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов, оказывающих специфический эффект на его структуру и функцию. Эстрогены – это основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в железистую гиперплазию [27]. Исходя из этого, многие исследователи связывают возможность возникновения железистой ГПЭ с избыточным влиянием эстрогенов на слизистую оболочку матки. Однако если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является непосредственным результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом

Репозиторий ГрГМУ

фоне рака эндометрия остается такой же неясной, как и этиология рака вообще. Полноценность морфофункциональных преобразований эндометрия в течение менструального цикла опосредована специфическим воздействием эстрогенов и прогестерона, которое реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами [5].

Для реализации своих эффектов эстрогены используют множество внеклеточных и внутриклеточных посредников. Существует предположение, что нарушения в работе этих посредников обусловливают конечный итог действия эстрогенов на матку и либо направляют это действие в физиологическое русло, либо приводят к развитию злокачественных эффектов. В качестве таких посредников выступают различные гормоны, факторы роста, липидные медиаторы, цитокины, биогенные амины и др. Кроме того, по мнению О.В. Шараповой и соавт. (2006), имеется множество химических веществ, способных имитировать функцию гормонов для связывания с их рецепторами, изменения сигналпроводящих путей, синтеза ингибиторов стероидных гормонов или напрямую изменять метаболизм стероидных гормонов [7].

Определенные успехи, достигнутые в понимании патогенеза ГПЭ, позволили обосновать существование двух патогенетически неоднородных вариантов данного заболевания: у женщин с наличием признаков эндокринно-обменных нарушений и при их отсутствии в организме. Первый патогенетический вариант связан с действием эстрогенов, молодым возрастом, наличием избыточной массы тела, ранним началом менархе, повышенной экспрессией рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов эстрогенов (РЭ). Второй вариант характеризуется недостатком РП и РЭ, он не связан с действием эстрадиола и, скорее всего, имеет иной механизм развития. Известно, что частота возникновения ГПЭ снижается при позднем менархе, наличии в анамнезе трех и более родов, отсутствии избыточной массы тела, при приверженности к вегетарианской диете, курении [3]. Гормональный фон, как известно, не только определяет патогенетический вариант и моделирует биологические особенности развивающейся гиперплазии, но и влияет на клиническое течение заболевания [13].

Снижение чувствительности рецепторов эндометрия к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений наблюдаются при хроническом эндометрите даже при удовлетворительном синтезе гормонов [1]. Как возможная причина повреждения рецепторного аппарата заслуживает внимания наличие в анамнезе повторных прерываний беременности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриматочных вмешательств, диатермокоагуляции шейки матки [1]. Возможно, хронический воспалительный процесс в эндометрии характеризуется снижением синтеза в клетках рецепторных белков [29]. Использование внутриматочной системы (ВМС), особенно на протяжении длительного периода времени (более 5 лет), является фактором риска развития воспалительных изменений в эндометрии, при этом ГПЭ выявлена у 13,8% женщин с маточными кровотечениями на фоне применения ВМС [19]. Вместе с тем установлено, что использование медьсодержащих ВМС вызывает значительное снижение митотической активности клеток эндометрия и концентрации РЭ без изменения уровня эстрадиола и прогестерона [18].

Предполагается, что нарушенная чувствительность эндометрия к эстрогенам и нарушение последующих этапов рецепции могут стать причиной возникновения гиперплазии, предрака и рака эндометрия. Эстрогены в невысоких дозах индуцируют синтез РП и своих собственных рецепторов [8]. Прогестерон предотвращает эстроген-индуцируемое клеточное деление [23].

> Большинство случаев внутриматочной гиперплазии с атипией и высокий процент ГПЭ без атипии берут начало из единственной клетки-предшественника, возможно, в результате генетических альтераций [2, 11].

Один из метаболитов эндогенных эстрогенов – 16α-гидроксиэстрон – относится к категории «агрессивных» гормонов. Его эффект обусловлен невозможностью ядерного эстрогенного рецептора, прочно связанного с 16α-гидроксиэстроном, нормально рециклировать в цитоплазме.

Литературные источники свидетельствуют о том, что содержание цитозольных рецепторов при пролиферативных процессах эндометрия колеблется в широких пределах и нередко результаты противоречивы. По данным некоторых авторов, число РЭ в гиперплазированном эндометрии больше, чем в пролиферативную и секреторную фазы нормального менструального цикла [9]. Согласно мнению других авторов, наиболее высокий уровень РЭ и РП определяется в ткани эндометрия у лиц с атипической гиперплазией, наиболее низкий – при полипах эндометрия [21]. В ходе исследований обнаружено, что концентрация РЭ при аденокарциноме ниже, чем в гиперпластическом эндометрии, но выше, чем в нормальном, а уровень РП, наоборот, в гиперпластическом эндометрии выше, чем в нормальном. В другом исследовании выявлено снижение экспрессии РП от нормального эндометрия к гиперплазированному. При полипах эндометрия уровень РП соответствует поздней пролиферативной фазе цикла [10, 28].

В пременопаузальном периоде отмечается повышение уровня РЭ и снижение – РП при всех формах ГПЭ по сравнению с таковыми в группе женщин репродуктивного возраста. У пациенток с патологией эндометрия в постменопаузе обнаруживается высокая концентрация РП в

Репозиторий ГрГМУ

ткани большинства полипов и приблизительно в половине прицельно удаленных при гистероскопии участков эндометрия с железистой гиперплазией [5]. Наиболее высокий уровень РЭ в постменопаузе наблюдается у больных с полипами эндометрия, при этом высокому содержанию РЭ соответствует повышенная концентрация РП [13]. При атрезии фолликулов происходит волнообразная секреция эстрогенов, не достигающая высокого уровня, что приводит к хронической относительной гиперэстрогении в условиях сниженной продукции прогестерона [7].

По мнению специалистов, содержание РП и РЭ в ткани эндометрия во многом определяет тяжесть гиперпластического процесса и возможность эффективного терапевтического воздействия на него [17]. Однако в работе О.В. Макарова и соавт. (2003) показано, что больше чем в половине случаев при низком уровне рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия или даже при их отсутствии наблюдается полное клиническое и морфологическое выздоровление [16].

В литературе появляется все больше сообщений о том, что изменение концентрации половых гормонов не является обязательным условием для возникновения ГПЭ [21].

Так, в серии наблюдений у 51% больных с неизмененным гормональным соотношением были выявлены полипы, что позволило предположить некоторую автономность последних и отсутствие связи между их возникновением и уровнем гормональных влияний [33].

Одним из механизмов развития и поддержания ГПЭ может служить локальная гиперэстрадиолемия, что установлено в результате исследований Г.А. Савицкого [23]. В основе механизма регуляции локального гормонального гомеостаза матки лежит феномен непосредственного переноса яичниковых стероидов из маточно-яичниковых вен в артерии, питающие матку. Исследованиями доказано, что появление в тканях матки гормонально-зависимого эстроген-потребляющего субстрата (миоматозный узел, гиперплазированный эндометрий) приводит к возрастанию содержания эстрадиола в маточном кровотоке, что в свою очередь повышает синтез специфических рецепторов и, следовательно, чувствительность гиперплазированной ткани к эстрогенной стимуляции [4].

Результаты наших исследований показали, что состояние рецепторов половых стероидов при ГПЭ без атипии характеризуется снижением экспрессии как эстрогенных рецепторов при простой, так и эстрогенных и прогестероновых – при сложной гиперплазии, а также уменьшением их соотношения в сочетании с отсутствием изменений пролиферативного потенциала в железах и строме эндометрия в сравнении со здоровыми женщинами.

Кроме вышеизложенных причин гиперэстрогении, можно выделить следующие механизмы ее развития: гиперплазию ткани яичников, ожирение и обусловленное им усиленное превращение андростендиона в эстрон в жировой ткани [22].

К возникновению ГПЭ у женщин различного возраста приводят нарушения центральной регуляции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию; гиперпластические процессы в яичниках (стромальная гиперплазия, текоматоз, фолликулярная киста с гиперплазией тека-клеток и/или гранулезных клеток); гормональные опухоли яичников (гранулезоклеточные, тека-клеточные и др.).

Стромальный текоматоз – заболевание, при котором по неизвестным причинам происходит гиперплазия межуточной ткани яичников с дальнейшей метаплазией в эпителиоидные клетки, сходные с клетками theca folliculi interna и обладающие высокой андрогенной активностью [27]. Секретируемые ими андростендион и тестостерон конвертируются в эстрогены в клетках гранулезы фолликулов, а также внегонадно в значительном количестве (в жировой ткани). В жировой ткани проходит ароматизация андрогенов в эстрогены, в частности андростендион в эстрон, причем в пери- и постменопаузе эти процессы происходят в 3-4 раза активнее, чем у молодых женщин. Это ведет к повышенной эстрогенной стимуляции и развитию ГПЭ [14]. Н.П. Путырская и Г.Е. Чернуха (1993) полагают, что важную роль играет не столько общий уровень эстрогенов, сколько концентрация свободных эстрогенов в крови [16]. Важным фактором является продолжительность эстрогенной стимуляции, особенно в тех случаях, когда отсутствует значительное повышение содержания эстрогенов в крови [27].

Среди дисгормональных состояний, обусловливающих развитие гиперпластических процессов, выделяют также нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию ГПЭ [31].

Определенное место в патогенезе ГПЭ следует отвести патологии печени, так как при этом нарушается конъюгирование активных фракций эстрогенов и превращение их в неактивные фракции, что усугубляет состояние истинной или относительной гиперэстрогении.

При этом отмечено, что выраженные пролиферативные процессы в эндометрии сопровождаются наивысшей степенью поражений в гепатобилиарной системе. Установлено, что частота нарушений углеводного обмена достигает максимума при аденоматозе эндометрия. Хронические

Репозиторий ГомГМУ

холециститы, гепатиты, дискинезия желчных путей выявляются у трети больных с ГПЭ [30].

Некоторые авторы связывают развитие ГПЭ с дисфункцией коры надпочечников, поскольку андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормональночувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами [24].

В последние годы установлено, что в регуляции процессов клеточной пролиферации эндометрия принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, гистамин, инсулин, простагландины), хориогонин и прочие пептиды, вырабатываемые клетками так называемой диффузной эндокринной системы – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD-системы). В норме апудоциты встречаются во многих органах, однако в злокачественных нейроэндокринных опухолях различной локализации, в т.ч. в эндометрии, выявляется многократное повышение их концентрации. Это создает условия для гиперсекреции биологически активных веществ в общий кровоток и воздействия последних на организм пациентки в целом. Установлено, что в неизмененной и атрофированной слизистой оболочке тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях, в то время как при диффузной гиперплазии и аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [22].

По данным литературы, к возникновению ГПЭ у женщин приводит дискоординация гипоталамо-гипофизарного уровня регуляции репродуктивной системы: в результате гипоталамической дисфункции изменяются частота и интенсивность выброса гонадолиберина, повышается секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, снижается образование прогестерона, а затем и эстрадиола, что ведет к ановуляции и развитию абсолютной и относительной гиперэстрогении. С возрастом постепенно повышается порог чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению периферических эстрогенов [15].

К факторам риска развития гиперпластических изменений эндометрия при наличии патологических менструальных кровотечений относятся: масса тела > 90 кг, бесплодие, рак ободочной и толстой кишки в семейном анамнезе [22].

Инфекционно-токсические воздействия в детстве и в период полового созревания, снижающие адаптационные возможности организма, нередко являются основным фоном стойких метаболических и гормональных нарушений, также обусловливающих возникновение ГПЭ [3].

Перенесенные воспалительные процессы в яичниках вызывают дефицит образования рецепторов ЛГ в яичнике и снижают их чувствительность к гонадотропным импульсам гипофиза, что ведет к персистенции фолликула без овуляции.

Кроме того, среди ученых отсутствует единодушное мнение о роли пролактина в развитии ГПЭ. Обнаружено, что пролактин в организме человека обладает как центральным, так и периферическим влиянием. В эксперименте на обезьянах было показано, что экспрессия рецепторов пролактина в эпителии эндометрия, а также содержание пролактина в строме эндометрия и экспрессия генов рецепторов пролактина являются минимальными в пролиферативную фазу и повышаются в течение секреторной фазы менструального цикла. Таким образом, пролактин может направлять генную транскрипцию в клетках эндометрия паракринным способом. Гиперпролактинемия, расстройства допаминзависимых функций (например диэнцефальный синдром) рассматриваются как факторы, нарушающие деятельность гипоталамо-гипофизарного уровня регуляции овариально-менструального цикла. Существует мнение, что пролактин является фактором, стимулирующим клеточную пролиферацию, и рассматривается как канцероген опухолей органов женской репродуктивной системы. Гиперпролактинемия, связанная с приемом нейролептиков, может способствовать развитию рака эндометрия. В то же время гиперпролактинемия не отмечена у большинства пациенток с раком тела матки [10]. В ряде исследований показано, что пролактин и гиперпролактинемия, вызванная приемом метоклопрамида, снижают эстрогензависимую пролиферацию и рост клеток эндометрия в матке, а также рост клеточных линий рака эндометрия [12]. В других исследованиях не выявлено участие пролактина в развитии эстрогензависимых процессов в матке [32, 33].

Доказано также, что гиперинсулинемия может быть предрасполагающим фактором внутриматочной неоплазии, увеличивая внутриматочную продукцию эстрогенов, в связи со стимуляцией инсулином активности ароматаз в железах и строме эндометрия [2].

Помимо этого, установлено, что такие триггерные факторы, как физические нагрузки, сильные эмоциональные переживания, перемена климата, воздействие химических факторов, интоксикации, перенесенные аборты, голодание с недостатком витаминов и микроэлементов, чрезмерная инсоляция, хирургический стресс при различных инструментальных и оперативных вмешательствах, осложнения гестационного периода, могут вызвать не только легкие нарушения в овуляторном процессе, но и привести к дискоординации гипоталамо-гипофизарного уровня регуляции и, как следствие, способствовать развитию ГПЭ [26].

Несмотря на вышеприведенные доказательные сведения, согласно современным представлениям, следует признать, что более правильно

Репозиторий ГрГМУ

рассматривать ГПЭ как результат нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными механизмами на молекулярном уровне [24]. Гипотезы, связанные с использованием достижений молекулярной медицины, являются важными, так как в недалеком будущем именно они должны определить подходы к лечению ГПЭ.

Иммунологическим аспектам гиперпластических заболеваний матки посвящено множество различных исследований. Было доказано нарушение надзорных функций иммунной системы, регулирующих процессы пролиферации клеток. Эти изменения могут быть как наследственно обусловленными, так и развившимися при экспрессии или мутациях соответствующих генов в течение жизни. Проведенные исследования позволили высказать предположение о существовании генетической предрасположенности к развитию ГПЭ, при этом главным фактором риска и инициальным звеном патогенеза пролиферативных процессов в матке являются генетические детерминанты, в частности носительство аллеля PL-AI гена GPIIIa [24].

Известно, что клинической форме ГПЭ предшествуют многочисленные нарушения в физиологии клеток эндометрия. Существует мнение, что обязательным звеном является воспаление. Локальное либо системное снижение защитных механизмов способствует формированию условий для развития инфекции и воспаления с активацией провоспалительных факторов, среди которых основными являются фактор некроза опухоли α, интерлейкин 1, интерфероны [23]. В этой связи относительно новым направлением исследований ГПЭ стало изучение продукции и накопления цитокинов (посредников в развитии воспалительных и иммунных реакций), которые влияют на процессы пролиферации, дифференцировки различных клеток.

Изменение синтеза и выделения цитокинов может не только стать причиной нарушения иммунопоэза, но и влиять прямо и опосредованно на процессы пролиферации и программированной гибели клеток в результате действия на скорость их перехода из фазы G0 в следующие фазы клеточного цикла, а также через включение программы апоптоза.

По мнению некоторых специалистов, характерной особенностью рецидивирующих ГПЭ является формирование иммунодефицитного состояния, которое влияет также на тяжесть течения заболевания. Исследователями определена степень участия клеток, содержащих рецепторы CD4 и CD8, в процессе малигнизации [12]. При анализе молекулярных основ развития ГПЭ относительная роль цитокинов пока остается неясной. Непонятными и спорными являются и многие аспекты сочетанной патологии матки, среди которых наибольший теоретический интерес и практическое значение имеют уточнение патогенеза, частоты, времени и причин их возникновения, возможность активного своевременного выявления и лечения.

Вместе с тем поиск генетических маркеров патологии эндометрия, позволяющих не только распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациенток, предрасположенных к возникновению злокачественной трансформации эндометрия, является приоритетной задачей современной гинекологии. Например, важным молекулярным маркером апоптоза, индуктором которого является клеточное ядро, считается проапоптотический белок p53 – продукт онкосупрессорного гена, который активирует эффекторные цистеиновые протеазы. Кроме того, в регуляции клеточного цикла и неоангиогенеза при этой патологии не уточнена роль экспрессии циклинов B1 и D1. В этой связи представляется актуальным изучение полиморфизма эстрогензависимых генов, контролирующих пролиферативные процессы при ГПЭ, в частности гена CYP19, являющегося геном раннего ответа, который участвует в «стресс-активируемом киназном каскаде». Следовательно, для ранней диагностики данного заболевания необходимо изучение механизмов выживания трансформированных клеток, что задействует одновременно несколько звеньев патогенеза, опосредующих вышеперечисленные биологические процессы.

Особое место в патогенезе предопухолевых и опухолевых процессов в настоящее время отводится повреждающим механизмам и последствиям окислительного повреждения липидов, входящих в состав клеточных мембран, а также увеличению продукции активных форм кислорода, накоплению токсических веществ в тканях и развитию оксидативного стресса [12]. Входящие в состав конъюгированных эстрогенов катехоловые метаболиты, применяемые при заместительной гормонотерапии, обладают ДНК-повреждающим действием и способны, наряду с классическими эстрогенами, стимулировать образование активных форм кислорода [32].

Доказано, что образование реактивных кислородных радикалов положительно коррелирует с падением митохондриального потенциала и ключевыми событиями митохондриального апоптоза [12]. Поэтому регистрация основных ферментов естественной антиоксидантной клеточной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза) также позволит судить об активации индуцированного митохондриального апоптоза.

Нами проведена оценка прооксидантно-антиоксидантного состояния при простой гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. В результате проведенных исследований зарегистрировано достоверно

Репозиторий ГрГМУ

более высокое ($p < 0,05$) содержание продуктов оксидативного стресса (диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и малонового диальдегида) в сыворотке крови пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии по сравнению с практически здоровыми женщинами (на 31,8; 16,6 и 28,6% соответственно), особенно при рецидивировании процесса (119,7; 21,6 и 85,7% соответственно). Это свидетельствует о высокой интенсивности процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) у данной категории пациенток и его развитии до стадии накопления конечных продуктов липопероксидации – оснований Шиффа, которые являются наиболее токсичными.

Следует отметить, что зарегистрированная нами активность каталазы была на 26,4% ниже у больных с впервые возникшей гиперплазией эндометрия и на 31,4% ниже у пациенток с рецидивом заболевания, чем у лиц без данной патологии. Подобные изменения выявлены нами и при исследовании активности супероксиддисмутазы: снижение на 15,8 и 26,7% соответственно по сравнению со здоровыми женщинами.

По нашему мнению, активация ПОЛ при доброкачественной гиперплазии эндометрия сопровождается повышением функциональной нагрузки на антиоксидантные системы. Это подтверждается изменениями активности антиоксидантных ферментов, связанных с увеличением сопряженности звеньев антиоксидантной системы. Однако развитие доброкачественных процессов, приводящих к рецидивированию, сопровождается нарушением функции ферментов, в частности регуляторной и сигнальной. Мы предполагаем, что накопленные продукты ПОЛ в субтоксических дозах запускают каскад оксидативного стресса, а в цитотоксических – вызывают некроз.

> Оксидативный стресс в конечном итоге приводит к умеренному или выраженному изменению окислительно-восстановительного баланса в ферментативных системах, которые в свою очередь способны оказывать влияние на регуляцию процессов пролиферации и апоптоза клеток эндометрия.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о гетерогенности факторов риска, на фоне которых возможно развитие ГПЭ. С одной стороны, это выраженные гормональные сдвиги, приводящие к активации процессов пролиферации клеточных элементов эндометрия и вызывающие в ряде случаев формирование иммуносупрессивного состояния, на фоне которого нарушается иммунологический надзор за внутренней средой организма. С другой стороны, преморбидным фоном развития ГПЭ могут быть инфекционно-воспалительные и деструктивные изменения органов урогенитальной системы и за ее пределами, приводящие к цитокин-опосредованным расстройствам гормонального баланса, а также к локальным и системным метаболическим сдвигам, обусловливающим нарушение регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия. Поэтому чрезвычайная разнонаправленность характера генитальной и экстрагенитальной патологии, на фоне которой возникают ГПЭ, по всей вероятности, является одной из причин отсутствия систематизированных представлений о патогенезе данного заболевания.

Учитывая общие закономерности развития заболеваний инфекционной и неинфекционной природы и большое разнообразие инициирующих этиологических факторов развития ГПЭ, следует, тем не менее, признать, что независимо от характера пусковых механизмов заболеваний воспалительной или онкогенной природы основу многих из них составляют типовые патологические реакции, процессы и состояния. В связи с этим очевидна значимость изучения общих закономерностей формирования гиперпластических процессов, не зависящих от инициирующих механизмов развития, на клеточном, органном и системном уровнях.

Таким образом, совокупность приведенных данных диктует необходимость, целесообразность и обоснованность дальнейших исследований характера системных функциональных и метаболических сдвигов, развивающихся при различных формах ГПЭ, для оценки этиопатогенетических аспектов и разработки прогностических и ранних диагностических критериев этой патологии с целью снижения частоты рецидивирования процесса, оптимизации репродуктивного здоровья женщин и улучшения демографической ситуации.

Литература

1. Бенедиктова М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процессов в эндометрии / М.Г. Бенедиктова, Ю.Э. Доброхотова, Ю.Н. Задонская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 1. – С. 18-23.
2. Берштейн Л.М. Заместительная гормонотерапия в менопаузе и использование стероидных контрацептивов как онкологическая и эпидемиологическая проблема: риск или благо / Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 636-646.
3. Бочкарева Н.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 427-433.
4. Бурлев В.А. Микрососуды эндометрия у больных с гиперплазией и аденокарциномой / В.А. Бурлев, С.Э. Саркисов, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 10-16.
5. Влияние препаратов дидрогестерон и норэтистерон на перекисное окисление липидов у пациенток с простой

Репозиторий ГрГМУ

гиперплазией эндометрия / Л.Р. Обухов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 181-183.

6. Гиперплазия эутопического эндометрия: атипия и ангиогенез / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 21-27.

7. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О.В. Шарапова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 31-36.

8. Гунин А.Г. Инсулинзависимая система в реализации пролиферативного и морфогенетического действия эстрадиола на матку / А.Г. Гунин, А.А. Осипова, А.В. Самойлова // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 46-51.

9. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия / И.В. Станоевич [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 52-56.

10. Дубровина С.О. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 22-27.

11. Киселев В.И. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 55-59.

12. Клинышкова Т.В. Иммуногистохимическое исследование рецепторов при гиперплазии эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Омский научный вестник. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и лечения в здравоохранении». – Омск, 2009. – С. 80-82.

13. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 68-77.

14. Кузнецова И.В. Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением / И.В. Кузнецова, М.В. Якукотова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 63-67.

15. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе / С.Б. Сингаевский [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 60-63.

16. Макаров И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 17-19.

17. Новикова Е.Г. Предрак и начальный рак у женщин репродуктивного возраста / Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин. – М.: ООО МИА, 2005. – 136 с.

18. Обухов Л.Р. Динамика показателей перекисного окисления липидов при применении препаратов гестагенов у пациенток с гиперплазией эндометрия / Л.Р. Обухов // Аспирантские чтения-2011: мат. докл. Всероссийской конф. с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 26 октября 2011 г.). – Самара, 2011. – С. 149-151.

19. Пашков В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия / В.М. Пашков, В.А. Лебедев, М.В. Коваленко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 51-59.

20. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика) / А.В. Примак // Эстетическая медицина. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 340-347.

21. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25-29.

22. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) // Гинекология, 2004. – Т. 6. – № 6. – 14 с.

23. Сидорова И.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 19-22.

24. Состояние эндотелия и активность перекисного окисления липидов у пациентов с гиперплазией эндометрия / Л.Р. Обухов [и др.] // Perspektywiczne opracowania sa nauka i technikami – 2011: mat. VII miedzynarodowej nauk.-prakt. konf. (Przemysl, 7-15 listopada 2011 roku). – Vol. 39 Medycyna. – Przemysl: Nauka i studia, 2011. – S. 7-10.

25. Стрижаков А.Н. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 20-24.

26. Чеботникова Т.В. Климактерические и метаболические проявления климактерического синдрома / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 69-77.

27. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О.Ф. Чепик // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9-15.

28. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: дифференцированный подход к лечению / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров // Гинекология. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 20-23.

29. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / Р.А. Котиков [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 7-10.

30. Al-Dahhan F.H., Al-Naama L.M., Disher A.S. Lipid profile and menopause status / F.H. Al-Dahhan, L.M. Al-Naama, A.S. Disher // FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Nov 5-10, 2006. – Kuala Lumpur, Malaysia. – Book of Abstracts № 2. – P. 173.

31. Das B.R. Study of thyroid function in perimenopausal women with dysfunctional uterine bnleeding / Das B.R., Baruah J. // FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Nov 5-10, 2006. – Kuala Lumpur., Malaysia. – Book of Abstracts № 2. – P. 117.

32. Felty Q. Estrogen-induced mitochondrial peactive oxygen species as signal-transducing messengers / Q. Felty, W.C. Xiong., D. Sun [et al.] // Biochemistry. – 2005. – V. 44. – P. 6900-6909.

33. Zaino R.J. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / R.J. Zaino, J. Kauderer, C.L. Trimble et al. // Cancer. – 2006. – Vol. 106, N 4. – P. 804-811.

Репозиторий ГомГМУ