

ЛЕКЦИЯ

УДК 618.14–002

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова
Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ

Статья посвящена гиперпластическим процессам эндометрия в перименопаузе. Авторы проводят обзор современных представлений об этиопатогенезе данной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, этиопатогенез, перименопауза.

MODERN VIEWS OF ETIOPATHOGENICITY OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN PERIMENOPAUSE

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova

Abstract. The article surveys endometrial hyperplastic processes in perimenopausal women. The author analyses up-to-date views of its etiopathogenicity.

Key words: endometrial hyperplasia, etiopathogenicity, perimenopause.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин переходного возраста [7].

Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномичных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 6, 13].

Распространенность гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе варьирует в зависимости от формы и требует дополнительного изучения. Так, по данным Е. М. Вихляевой (2000), гиперплазией эндометрия страдают до 50 % женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста.

Гиперпластические процессы в эндометрии относятся к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. В текущем

десятилетии наблюдается прогрессивное увеличение числа случаев рака тела матки, который занимает четвертое место среди других форм злокачественных новообразований у женщин. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20–30 % случаев [3, 14].

В связи с этим, становится необходимым уточнение патогенетических механизмов возникновения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе и поиск оптимальных и менее опасных методов лечения у пациенток с данной патологией.

Классификация гиперпластических процессов эндометрия. В исследованиях, проведенных в последние годы, выявлены многочисленные факторы, которые самостоятельно или в различных сочетаниях могут рассматриваться как причины развития гиперпластических процессов эндометрия [4, 9, 12].

Существует несколько вариантов классификаций гиперпластических процессов эндометрия,

используемых в настоящее время. В нашей стране наиболее распространенной является гистологическая классификация гиперплазии эндометрия, предложенная ВОЗ в 1975 г. и модифицированная Б. И. Железновым (1980) [11]:

1. Эндометриальные полипы (железистые, железисто-фиброзные и фиброзные).
2. Эндометриальная гиперплазия (железистая, железисто-кистозная) — очаговая и диффузная.
3. Атипическая гиперплазия или аденоматоз (очаговый и диффузный), включая аденоматозные полипы.

В последние годы у зарубежных авторов [22] наибольшей популярностью пользуется клиническая классификация:

1. Простая гиперплазия эндометрия (кистозная).
2. Комплексная (сложная) гиперплазия эндометрия — аденоматозная, без атипии.
3. Аденоматозная гиперплазия эндометрия с атипией — аденокарцинома *in situ*.

По мнению В. Friberg и соавт. (1997), простую гиперплазию эндометрия вообще не следует считать гиперплазией и можно называть нарушением пролиферации, остальные же варианты рассматриваемой патологии обозначать как "гиперплазия эндометрия с малой, умеренной и сильно выраженной атипией".

Зарубежными морфологами предложена следующая классификация гиперплазий эндометрия [18]:

1. Кистозная гиперплазия эндометрия (простая) — пролиферация эпителия с обычным количеством типичных митозов, причем размеры желез варьируют, но расстояние между ними не изменено.
2. Аденоматозная гиперплазия эндометрия — железы расположены компактно, количество интрестиция между ними уменьшено:
 - 1) без атипии — ядра не изменены;
 - 2) с атипией — ядра эпителия неодинакового размера, чаще увеличены (интраэпителиальная неоплазия эндометрия, рак *in situ*).

G. Mutter (2000) предложил упрощенную классификацию гиперпластических процессов в эндометрии:

1. Гиперплазия эндометрия (незначительный патологический процесс, практически без риска развития неоплазии).
2. Эндометриальная внутриэпителиальная неоплазия (предонкологический или онкологический процесс с высоким (30 %) риском прогрессии).

Таким образом, на сегодняшний день нет единой всеобъемлющей классификации гиперпластических процессов в эндометрии, что объясняется сложностью патогенетических механизмов формирования данной патологии, а следовательно, неоднозначностью в выборе своевременной и адекватной терапии.

Все это диктует необходимость более тщательного изучения патогенеза гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде.

Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогемии, а также комплексу нейроэндокринных, метаболических и иммунных нарушений [4, 9, 12].

По мнению О. Ю. Романовского (2005), формирование гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и переходном возрасте происходит в условиях стойкой гиперэстрогемии на фоне пониженной продукции прогестерона.

Согласно данным Е. М. Вихляевой (2000), эндогенная гиперэстрогемия может быть обусловлена тремя основными причинами: нарушением овуляции, гиперпластическими изменениями в ткани яичников, сопровождающимися повышенной секрецией эстрогенов и/или андрогенов; избыточной секрецией эстрогенов экстрагонадного происхождения.

Большое значение в этиологии и патогенезе гиперплазии эндометрия имеет хроническая ановуляция, которая приводит к состоянию абсолютной гиперэстрогемии [17], что является физиологическим для менопаузы.

В литературе приводятся данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогемии в развитии гиперпластических процессов эндометрия на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови [10]. Авторами установлено, что для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие определенных концентраций как эстрадиола, так и прогестерона. Нарушение баланса в системе "эстрогены-прогестерон" приводит к торможению структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов. По мнению авторов, в подобной ситуации даже низкие концентрации эстрадиола (до 20–50 нг/мл) способны поддерживать постоянную пролиферацию эпителия и обеспечить формирование гиперплазии эндометрия. С указанных позиций, объясняется феномен развития гиперпластических процессов в эндометрии у больных с ановуляторными менструальными циклами на фоне выраженной гиперэстрогемии [20].

Особая роль в генезе гиперэстрогемии отводится чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Нециклической продукции этих гормонов способствует увеличение концентрации предшественника эстрогенов — андростендиона. Подобное состояние наблюдается при врожден-

(24)

ной гиперплазии надпочечников, синдроме поликистозных яичников, андрогенпродуцирующих опухолях и при некоторых вариантах синдрома Кушинга [3, 7].

В исследованиях И. В. Топольской (2002) приведены убедительные доказательства того, что с возрастом в жировой ткани у женщин в 2–4 раза повышается образование эстрогенов за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы. Продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния гиперплазии [3, 5, 21].

В ряде исследований показана возможность инициации гиперплазии эндометрия, а также опухолевого роста под воздействием экзогенных эстрогенов, например при монотерапии синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в частности тамоксифеном (так называемая ятрогенная гиперплазия эндометрия). По данным некоторых авторов [18], длительное применение тамоксифена (более двух лет) в больших дозах при раке молочной железы приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия.

Некоторые авторы указывают на частое сочетание гиперплазии эндометрия со следующими эндокринно-метаболическими нарушениями: сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ожирением [13], гипоталамическим синдромом [3, 5], патологией щитовидной железы [8], синдромом Штейна-Левенталя [3], нарушениями функции печени [8], которым сопутствуют изменения в эстрогенном статусе.

Согласно данным В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович (2000), гепатобилиарная патология может стимулировать хроническую гиперэстрогемию вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Хронические холециститы, гепатиты, дискинезия желчных путей выявляются у трети больных с гиперплазией эндометрия.

В последние годы с помощью гистохимических, иммунохимических и электронно-микроскопических методов исследования были уточнены и расширены представления о тканевом гомеостазе эндометрия как органа-мишени. Установлено, что в регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, гастрин), хориогонин и прочие пептиды, вырабатываемые клетками так называемой диффузной эндокринной системы – АПУД-системы [3, 15].

Установлено, что простагландины являются регуляторами роста, дифференцировки и пролиферации клеток [11]. В пролиферативной фазе

менструального цикла в эндометрии синтезируется приблизительно равное количество простагландина F2 α и простагландина E2, но в лютеиновой фазе под влиянием эстрадиола и прогестерона количество простагландина F2 α значительно возрастает. У женщин с ановуляторными циклами концентрации простагландинов F2 α и E2, обнаруживаемые в персистирующем пролиферативном эндометрии во второй половине цикла, не отличаются от содержания простагландинов в ранней пролиферативной фазе у женщин с нормальным менструальным циклом, то есть снижение уровня прогестерона при ановуляции приводит к уменьшению соотношения простагландинов F2 α и E2, что в свою очередь вызывает дальнейшую пролиферацию эндометрия.

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют об активном участии простагландинов в процессе овуляции [11, 23]. Доказано, что простагландины могут конкурировать с гормонами аденогипофиза или, напротив, дополнять и усиливать их действие в зависимости от стадии развития фолликула.

Немаловажным фактором патогенеза гиперпластических процессов эндометрия является изменение иммунной системы [11, 16]. Установлено, что для железистой гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия характерна активация В-лимфоцитов при неизменных показателях Т-клеточного компонента, в то время как при рецидивах гиперпластических процессов эндометрия имеет место снижение активности Т-лимфоцитов при неизменных показателях В-клеток.

Однако при предраковых заболеваниях эндометрия, в частности аденоматозе, наряду с активацией показателей В-клеточного иммунитета, не выявлено изменений в системе Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Вместе с тем содержание IgG по мере увеличения степени выраженности пролиферативных процессов в эндометрии (вплоть до аденокарциномы) возрастает в 6 раз. Уровень IgA и IgM также повышается, но не столь значительно [16].

При исследовании иммунного статуса у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов, увеличение количества нейтрофилов с рецепторами для комплемента, а также увеличение количества иммунных комплексов, IgG и IgM [16].

В литературе имеются данные о "воспалительном" генезе гиперпластических процессов в эндометрии [19]. Отмечено, что длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите обуславливают возможность патологической афферентации в структуре центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Нарушения в этой системе приводят к развитию вторичной гипопункции яичников, формированию ановуляции по типу абсолютной или относительной гиперэстрогемии и, следовательно, гиперпластических процессов в эндометрии.

Существует и другая точка зрения, в соответствии с которой при воспалительных изменениях в эндометрии нарушается рецепция даже при неизмененных гормональных соотношениях [6].

Наличие инфекционно-воспалительного процесса в эндометрии приводит к активации антиоксидантной системы, регулирующей процессы перекисного окисления липидов. Продолжительная суперпродукция активных форм кислорода носит для репродуктивных органов (в том числе и для эндометрия) деструктивный характер, приводя к развитию гиперпластических и неопластических процессов [7].

Известно, что эндометрий является самой чувствительной тканью-мишенью половых гормонов [11]. По данным Е. М. Вихляевой (2000), рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) сходны по своим физико-химическим свойствам в нормальном, гиперплазированном и неоплазированном эндометрии.

Мнения исследователей о содержании РП при гиперпластических процессах эндометрия неоднозначны. Так, по данным Е. М. Вихляевой (2000), Г. Е. Чернуха (1999), уровень РП в эндометрии при прогрессировании гиперпластических процессов в эндометрии уменьшается, что может объяснить наличие рецидивов и неэффективность гормональной терапии при гиперплазии эндометрия в 30 % наблюдений. Дефицит РП изменяет реакцию гиперплазированного эндометрия на экзогенные гормоны.

Данные о концентрации РЭ в клетках эндометрия также противоречивы. В исследованиях отечественных ученых, как правило, приводятся данные о существенном (более чем в 2–3 раза) повышении содержания РЭ при железистокистозной и аденоматозной гиперплазии эндометрия по сравнению с неизменным эндометрием [3]. В некоторых зарубежных публикациях было отмечено уменьшение уровня РЭ при предраковых изменениях и опухолевой трансформации эндометрия.

В последние годы получены новые данные об участии некоторых факторов роста (ФР) в механизмах развития гиперплазии эндометрия. Установлено, что ростовые факторы являются основными переносчиками митогенного сигнала, способны стимулировать деление и дифференцировку различных клеток, в том числе эндометрия [11]. С одной стороны, продукция ФР стимулируется эстрогенами, а с другой – ФР способны имитировать многие эффекты эстрогенов.

Среди наиболее активных и экспериментально изученных ФР можно выделить эпидер-

мальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР), инсулиноподобный (ИПФР). При гиперплазии эндометрия наблюдается изменение их концентрации в плазме крови. Средний уровень содержания ЭФР у здоровых женщин в 3 раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия [14].

По мнению Г. Е. Чернуха. (1999), развитие гиперплазии эндометрия у большинства женщин происходит в присутствии ЭФР, но без существенного повышения его концентрации в плазме крови, как это наблюдается при раке эндометрия.

Согласно результатам ряда исследований, ИПФР (I и II) являются медиаторами действия эстрогенов, стимулируют активность ароматаз в тканях и, наряду с другими ФР, участвуют в патогенезе гиперплазии эндометрия [11]. Гиперпластические процессы в эндометрии сопровождаются выраженным дисбалансом в системе ИПФР, проявляющимся как повышенным содержанием ИПФР I в сыворотке крови, так и изменениями его соотношения со связывающими белками [14].

При сахарном диабете, который часто является преморбидным фоном гиперплазии эндометрия, определенную роль играет генетически унаследованная по аутосомно-доминантному (ген P45 OSCC), или полигенному типу, инсулинорезистентность [2].

В последние годы появились новые данные об участии факторов апоптоза – онкогенов p-53 и Bcl-2 в развитии гиперпластических процессов эндометрия [12]. Тканевый гомеостаз в эндометрии, обеспечиваемый программированной клеточной гибелью, или апоптозом, регулируется как половыми стероидными гормонами, так и рядом генов, стимулирующих и ингибирующих его активность.

Доказано, что гипер- и неопластические процессы в слизистой оболочке матки возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу, а это приводит к уменьшению степени дегенерации ДНК, и, как следствие, увеличивается часть пролиферирующих клеток [12].

Анализ публикаций, касающихся роли запрограммированной клеточной гибели в функционировании неизмененного и трансформированного эндометрия свидетельствует о том, что резистентность клеток к апоптозу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия.

Перед учеными стоит сложный для трактовки вопрос о возможной связи гиперплазии эндометрия с изменениями в генетическом аппарате. Был проведен ряд исследований, в результате которых выявлено увеличение количества аберраций хромосом, нестабильность их микросателлитов при гиперпластических процессах в эндометрии, что позволяет высказать предположение о наличии генного контроля над процессом пролиферации клеток эндометрия.

(24)

Таким образом, патогенез гиперпластических процессов эндометрия характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейро-эндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием простагландинов, факторов роста и апоптоза и т. д.

Несмотря на подробное описание в литературе различных этиологических факторов гиперплазии эндометрия, в настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

Это диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия с целью выбора адекватной и обоснованной коррекции данной патологии у женщин в перименопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 20 с.
2. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
3. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 768 с.
4. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н., Горенкова О. С. и др. // Росс. Вестн. акушера-гинеколога. — 2004 — № 1. — С. 27–30.
5. Йен С. К., Джаффе Р. Б. Репродуктивная эндокринология: Пер с англ. М.: Медицина, 1998. — 704 с.
6. Кулаков В. И., Адамян Л. В. Хирургическая лапароскопия в гинекологии // Акуш. и гин. — 1995. — № 5. — С. 3–6.
7. Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Практическая Гинекология (клинические лекции). — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 720 с.
8. Подымова С. Д., Уланова И. Н., Большакова Т. Д. и др. // Клин. мед. — 1997. — Т. 75, № 3. — С. 32–35.
9. Романовский О. Ю. // Гинекологическая эндокринология. — 2005. — Т. 6. — № 6. — С. 296–302.
10. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб: ЭЛБИ, 2001. — 236 с.
11. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 592 с.
12. Сухих Т. Г., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. // Акуш. и гин. — 2005. — № 5. — С. 25–29.
13. Топольская И. В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 21 с.
14. Чернуха Г. Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. — М.: 1999. — 40 с.
15. Abramovich D. R., Amso N., Cullimore J. Uterine balloon therapy under local analgesia: is it the way forward World Congress of Gynecology and Obstetrics Copenhagen, 1997. — P. 22.
16. Adesanya O. O., Zhou J., Bondy C. A. // J. Clin. Endocr. Metab. — 1996. — Vol. 81, № 7. — P. 2495–2501.
17. Amezcua C. A., Sheng W., Munderspach L. I., et al. // J. Gynec. Oncol. — 1999. — Vol. 73, № 1. — P. 126–136.
18. Crum C. P., Loning T., Reusch U., et al. // J. Pathol. — 1999. — Vol. 20, № 1. — P. 56–62.
19. Friberg B., Ablgren M. Safety and efficacy of the Cavaterm endometrial ablation balloon. Word Congress of Gynecology and obstetrics. — 1997. — P. 22.
20. Garuti G., Sambruni I., Cellani F., et al. // Int. J. Gynecol. Obstetrics. — 1999. — Vol. 65, № 1. — P. 25–33.
21. Hameed L. E., Coleman R. L. // J. Diagn. Cytopathol. — 2000. — Vol. 22, № 2. — P. 107–109.
22. Hann L. E., Greetz E. M., Bach A. M., et al. // Am. J. Roentgenol. — 2001. — Vol. 177, № 2. — P. 337–342.
23. Mutter G. L. J. // Gynec. Oncol. — 2000. — Vol. 76, № 3. — P. 287–290.