

# Прогнозирование и профилактика рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,  
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, д. м. н., проф. Е.А. КОГАН

*Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Распространенность ГПЭ колеблется в широких пределах (5–55%), при этом наибольшая их частота отмечена у женщин пременопаузального возраста [1, 2, 12].*

**П**роблема диагностики и лечения ГПЭ у больных пременопаузального возраста не теряет своей актуальности прежде всего в связи с необходимостью профилактики рака эндометрия, которая обусловлена неуклонным ростом заболеваемости раком тела матки [2, 11, 15]. Однако до настоящего времени вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остается открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, однако нет четких критериев оценки степени атипических изменений и прогнозирования рака эндометрия. Благодаря современному уровню развития молекулярной медицины был достигнут значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных при патологических процессах эндометрия и в онкогенезе.

Понимание ключевых молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез ГПЭ, способствует формированию критериев для создания эффективной модели прогнозирования онкопатологии эндометрия, а также выявлению мишеней для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью профилактики рецидивирования гиперплазии и онкотрансформации.

Очевидно, что внедрение в клиническую практику обследования пациенток с ГПЭ иммуногистохимических методов исследования биоптатов позволит существенно повысить точность диагностики, эффективность прогнозирования онкопатологии и оптимизировать лечение.

Взгляды на лечение ГПЭ довольно разноречивы. Основной аспект проблемы заключается в выборе оптимального метода терапии. Предлагаемые варианты лечения гиперплазии эндометрия весьма

разнообразны – от выскабливания слизистой полости матки с последующим динамическим наблюдением до пангистерэктомии.

Перспективным направлением в решении указанных проблем является объективное формирование групп онкологического риска.

Изучение индивидуального прогнозирования течения заболевания у пациенток с ГПЭ на современном этапе приобретает все большее значение в связи с необходимостью составления на базе научно обоснованного прогноза рационального и дифференцированного плана лечения, а также проведения диспансерного наблюдения.

В связи с вышеизложенным мы провели исследование, целью которого явилась разработка патогенетически обоснованного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска у больных с патологическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте для выработки тактики ведения пациенток.

В исследование были включены 147 больных пременопаузального возраста (с 45 лет до менопаузы), направленных в гинекологический стационар. Средний возраст больных составил  $48,8 \pm 4,1$  лет. Критериями включения в исследование явились пременопаузальный возраст и морфологически верифицированные случаи патологиче-



ских процессов эндометрия: простая гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия с атипией и рак эндометрия. Критерии исключения – тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый сахарный диабет, почечно-печеночная недостаточность, острый тромбоз и злокачественные процессы (кроме рака эндометрия)).

Основными показаниями для госпитализации больных явились: ГПЭ по данным УЗИ – 97 (66,0%), мено- и метроррагии – 40 (27,2%), миома и/или аденомиоз – 35 (23,8%) случаев.

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от морфологического заключения. Первую группу составили 23 женщины без морфологических признаков патологии эндометрия (перенесшие гистерэктомию по поводу миомы матки или подвергшиеся гистероскопии и РДВ в связи с подозрением на патологический процесс эндометрия). Вторая группа – 37 пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии. Третья группа – 32 женщины с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии. Четвертая группа – 34 больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией. Пятая группа – 21 пациентка с высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

При поступлении больных в гинекологическое отделение изучались данные анамнеза с регистрацией всех сведений в разработанной индивидуальной карте обследования. В работе использовались общеклинические методы обследования больных.

Морфологическое исследование макропрепаратов из тканей, удаленных в ходе операции, проводили на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – д. м. н., профессор В.С. Пауков) и в патологоанатомическом отделе-

нии ГКБ № 40 (зав. отделением – М.А. Карлова). Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством д. м. н., профессора Е.А. Коган.

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей, характеризующих разные виды патологического процесса эндометрия, провели тщательный анализ полученных клинических показателей у пациенток в сравниваемых группах. Для всех клинико-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия, который представляет собой показатель отношения частоты рака эндометрия среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию факторов риска, и показывает силу связи между воздействием и заболеванием. На основании показателей ОР выделены основные факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые были выбраны согласно следующим критериям: высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ( $p < 0,05$ ).

Анализ наследственной отягощенности пациенток выявил значительное повышение предрасположенности к опухолевым процессам у больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией – 14 (41,2%) случаев – и раком эндометрия – 15 (71,4%) – по сравнению с пациентками 1-й группы – 2 (8,7%) случая ( $p < 0,05$ ). Заслуживает внимания тот факт, что в 5-й группе больных у родственников по материнской линии преобладали именно злокачественные опухоли репродуктивной системы: рак эндометрия – в 4 (19,0%) случаях; рак яичников – в 2 (9,5%) случаях, в то время как у родственниц женщин 1-й группы рак эндометрия и рак яичников не встречались. Наибольший показатель ОР оказался у больных 4-й (ОР 7,35) и 5-й (ОР 26,3) групп, а наиболее низкий – в 1-й (ОР 2,03) группе ( $p < 0,05$ ). Согласно мнению мно-

гих исследователей [11, 15], опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречаются у четверти пациенток с патологией эндометрия.

Показатели ОР инфекционных заболеваний, перенесенных пациентками в детстве, не позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия ( $p > 0,05$ ).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией является гипертоническая болезнь – 30 случаев (20,4%), частота которой возрастает от 1-й группы – 1 (4,3%) случай – к 5-й группе – 8 (38,1%) случаев. Аналогичная тенденция к увеличению частоты отмечена для сахарного диабета (1 и 2 типа) – 17 (11,6%) случаев: в 1-й группе – 0 (0%), во 2-й группе – 3 (8,1%), в 3-й группе – 3 (9,4%), в 4-й группе – 6 (17,6%), в 5-й – 5 (23,8%) случаев ( $p < 0,05$ ). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни относительного риска имели место при гипертонической болезни (ОР 13,5) и сахарном диабете (ОР 6,88), что обусловило их выбор в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

При исследовании частоты ожирения отмечена стойкая тенденция к ее увеличению от 1-й – 4 (17,4%) случая – к 5-й группе – 18 (85,7%) случаев, показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 5-й группы и составил 9,59 ( $p < 0,05$ ).

Закономерное снижение уровня обменных процессов в перименопаузальном возрасте происходит на фоне неизменяющегося пищевого поведения, что приводит к увеличению индекса массы тела и возможному появлению признаков перименопаузального метаболического синдрома. Согласно данным ряда авторов, при незначительном ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме увеличивается примерно в 10 раз [3, 4, 5].

Следует отметить, что триада «сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение» как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия отмечена многими исследователями [4, 10, 12]. Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующих, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в пременопаузе.

Пременопаузальный возраст характеризуется постепенным физиологическим снижением фертильности вследствие угасания циклического функционирования гонад. Низкий уровень прогестерона, обусловленный ановуляцией, а также относительная гиперэстрогения являются физиологической особенностью перименопаузального периода, в связи с чем женщины данного возрастного периода находятся в группе риска по возникновению и прогрессированию гормон-чувствительных заболеваний матки и в первую очередь ГПЭ. Согласно мнению И.Б. Антоновой (1999), пременопаузальный период требует «прецизионного диагностического сопровождения», поскольку возможны нарушения естественных механизмов возрастной перестройки нейроэндокринной системы женщины, что, в свою очередь, может привести к возникновению рака эндометрия [3].

Возраст наступления менархе у обследованных пациенток в группах статистически значимых отличий не имел, что подтвердилось незначимым показателем ОР ( $p > 0,05$ ). При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки – 13 (38,2%) и 14 (66,7%) соответственно. Количество аборт в группах статистически не различалось ( $p > 0,05$ ). Расчет ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в разви-

тии рака эндометрия: в 5-й группе – 21, а в 1-й группе – 1,64 ( $p > 0,05$ ), что подтверждается данными, полученными другими исследователями, о связи между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия [2].

Анализ клинической картины выявил, что в большинстве наблюдений имело место сочетание двух и более клинических симптомов. Жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности отмечали 7 (33,3%) пациенток 5-й группы и 6 (26,1%) больных 1-й группы. Психоземональные нарушения проявлялись у 9 (42,9%) пациенток 5-й группы и у 9 (39,1%) женщин 1-й группы. Мено-, метроррагия отмечены у 9 (42,9%) женщин 5-й группы, у 14 (41,2%) больных 4-й группы, у 13 (40,6%) 3-й группы, у 13 (35,1%) 2-й группы и у 7 (30,4%) женщин 1-й группы ( $p > 0,05$ ). Однако не удалось выявить строго специфической клинической картины, характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия. Показатели ОР развития рака эндометрия также не позволили выявить клинически значимые факторы риска среди клинической симптоматики. При этом мы также не выявили патогномичных клинических проявлений ГПЭ и не обнаружили связи между морфотипом заболевания и выраженностью его клинических проявлений.

Однотипность симптомов при различной гинекологической патологии позволяет утверждать, что клинические данные, полученные при физикальном обследовании больных с ГПЭ, являются малоспецифичными в отношении гиперплазии эндометрия, поэтому ведущими в установлении предварительного клинического диагноза служат результаты трансвагинального УЗИ, которое обладает значительной информативностью в определении состояния эндометрия – 92–96%.

УЗИ с ЦДК при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях ( $V_{\max} = 0,35 \pm 0,07$  м/сек,

$V_{\min} = 0,17 \pm 0,1$  м/сек). Индекс резистентности (IR) также статистически значимо отличался только при раке эндометрия ( $0,3 \pm 0,04$ ) по сравнению с аналогичным показателем у больных первой группы ( $0,57 \pm 0,44$ ). При оценке интенсивности кровотока статистически значимым фактором оказался выраженный кровоток при раке эндометрия – у 16 (47,1%) больных, что подтвердилось высоким показателем ОР – 440 – по сравнению с ОР 1-й группы – 1,94 ( $p < 0,05$ ). По данным В.М. Пашкова (2004), УЗИ с ЦДК в сложной клинической ситуации позволяет заподозрить рак эндометрия благодаря обнаружению зон неоваскуляризации в проекции срединного М-эхо, а также уменьшению сосудистого сопротивления в базальных артериях менее 0,4 [12].

Рецидивирование гиперпластического процесса в анамнезе наиболее часто отмечалось у больных 5-й группы – 9 (42,9%) – по сравнению с данным показателем у женщин 1-й группы – 1 (2,7%) ( $p < 0,05$ ). Способность к рецидивированию, вероятно, свидетельствует о высоком потенциале пролиферативного роста патологического эндометрия. Показатель ОР (рецидивирования) в 5-й группе составил 16,5, а в 1-й группе – 0,61 ( $p < 0,05$ ), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия. О рецидивировании гиперпластического процесса эндометрия в пременопаузальном возрасте после гормональной терапии и дальнейшей онкотрансформации свидетельствуют работы многочисленных авторов [6, 15, 21].

У пациенток в пременопаузальном возрасте помимо гормонального дисбаланса развивается и другая гинекологическая и соматическая патология, которая, в свою очередь, может индуцировать возникновение и прогрессирование ГПЭ.

При обследовании пациенток в стационаре была обнаружена следующая сопутствующая гинекологическая патология. Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюда-



лись в группах с атипической гиперплазией – 17 (50%) случаев – и раком тела матки – 14 (66,7%) случаев, что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующимся через механизмы межклеточных взаимодействий посредством влияния факторов роста. Кисты и/или кистомы яичников также преобладали у пациенток 5-й группы – 3 (14,3%) случая. Признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) наблюдались чаще у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (11,9% и 18,2% соответственно) по сравнению с больными первой – 0 (0%) – и второй – 3 (8,1%) – групп. СПКЯ в качестве фактора риска развития ГПЭ и рака тела матки признан многими учеными [1, 10, 21]. Доброкачественная патология шейки матки встречалась одинаково часто у пациенток всех групп. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез встречалась несколько чаще при раке тела матки (31,8%), однако различия оказались статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Выявление показателей ОР сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердило правомочность выбора в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия следующих заболеваний: миомы/аденомиоза (ОР 2,18), СПКЯ (ОР 6,88), кист/кистом яичников (ОР 7,67). Согласно мнению ряда авторов, ГПЭ, миома матки и аденомиоз являются взаимопотенцирующими заболеваниями: наличие одного из них служит мощным фактором риска развития другого [1, 5]. После определения основных клинико-анамнестических факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от факторов риска (показатель ОР по группам), что подтвердило правомочность использования вышеперечисленных клинико-анамнестических показателей в качестве статистически значимых факторов риска раз-

вития онкопатологии эндометрия. Однако наличие только клинико-анамнестических факторов не позволяет осуществить эффективное прогнозирование рака, что обуславливает поиск дополнительных патогенетических критериев. В связи с этим мы провели исследование по выявлению молекулярно-биологических факторов риска развития рака эндометрия путем детального анализа выявленных иммуногистохимических показателей с вышеуказанными клиническими факторами риска. Основой ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остается гистологическое исследование. В то же время морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии и высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия во многом субъективны. В связи с этим были проведены исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия, которые осуществлялись путем иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при простой гиперплазии эндометрия без атипии, комплексной гиперплазии эндометрия без атипии, комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, высококодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии. В основе механизма межклеточных связей в эндометрии лежат кадгерин-катениновая система клеток и их плотные контакты, которые обеспечиваются за счет экспрессии клаудинов. Клаудины представляют собой трансмембранные белки, которые являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) межклеточных контактов. Они образуют параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве между эпителиоцитами.

Уровень мембранной экспрессии маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3 у больных 1-й группы составил  $4 \pm 1,7$ , уровень цитоплазматической экспрессии –  $0,7 \pm 0,1$ . Во 2-й группе показатель экспрессии Claudin 3 составил  $3,8 \pm 1,8$  и  $0,7 \pm 0,1$  в мембране и цитоплазме эпителиоцитов соответственно. Уровень мембранной экспрессии Claudin 3 в 3-й группе составил  $3,4 \pm 1,7$ , цитоплазматической экспрессии –  $0,8 \pm 0,1$ . В 4-й группе мембранная экспрессия Claudin 3 составила  $2,5 \pm 1,5$ , цитоплазматическая –  $1,5 \pm 0,3$ . Наименьший показатель мембранной экспрессии Claudin 3 ( $0,7 \pm 0,1$ ) оказался у больных 5-й группы, в то же время у пациенток этой группы был выявлен наибольший цитоплазматический уровень экспрессии маркера ( $3,5 \pm 0,8$ ) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin 3 снижается в мембранах клеток эпителия, и повышается его цитоплазматический уровень в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия. Согласно мнению Susanne Angelow (2008), изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе [23]. На сегодняшний день общепризнанным опухоль-супрессорным белком, регулирующим процессы клеточного деления и апоптоза, считается фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue), которая, как следует из названия, имеет выраженную структурную гомологию с цитоскелетным белком тензином [6, 8, 9]. Выявлена выраженная экспрессия PTEN как в строме, так и в паренхиме эндометрия практически у всех больных 1-й (100%) и 2-й ( $97 \pm 3,9\%$  и  $98 \pm 3,5\%$ ) групп. Уровень экспрессии PTEN у больных 3-й группы составил  $77 \pm 3,4\%$  в строме и  $78 \pm 4,9\%$  в паренхиме эндометрия. В 4-й группе показатель PTEN в строме составил  $45 \pm 3,5\%$ , а в па-

ренхиме –  $46 \pm 3,1\%$ . Наименьшие уровни экспрессии PTEN отмечены у больных 5-й группы:  $10 \pm 1,3\%$  и  $7 \pm 1,2\%$  в строме и паренхиме соответственно ( $p < 0,05$ ).

Итак, уровень экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме эндометрия в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Мутации и делеции кодирующего гена PTEN, приводящие к снижению его экспрессии и активности, обнаруживаются во многих опухолях человека, в том числе новообразованиях женской репродуктивной системы, в связи с чем в настоящее время многие исследователи рассматривают опухолевый супрессорный белок PTEN в качестве одного из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [19].

В экспериментах D.M. Dinulescu и соавт. (2005), проведенных с использованием современных методов направленного мутагенеза на «генетически сконструированных» экспериментальных животных, была подтверждена значимость гена PTEN для процессов ранней опухолевой трансформации эндометриальных клеток [18].

Согласно мнению Н. Сакмак (2009), фосфатаза PTEN и/или кодирующий данный фермент ген являются чрезвычайно перспективными и многообещающими молекулярными мишенями таргетной терапии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов (ГПЭ, генитальный эндометриоз) и профилактики рака эндометрия [16]. В исследованиях M.L. Chen (2006) при использовании на животной модели рака эндометрия (мыши, гетерозиготные по гену PTEN) специфических ингибиторов активированной (фосфорилированной) формы Akt-киназы, повышающих активность PTEN, удавалось достичь выраженного противоопухолевого эффекта [17]. Основным звеном патогенеза опухолей является повышение пролиферативной активности клеток, и,

соответственно, универсальным маркером пролиферации при иммуногистохимических исследованиях является белок Ki-67, поскольку он выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G0 [6, 7].

Продукт реакции Ki-67 обнаружен в ядрах стромальных, железистых и эпителиальных клеток эндометрия, фибробластов и макрофагов. В 1-й группе уровень экспрессии Ki-67 в эндометрии (пролиферативная фаза) составил  $52 \pm 3,4\%$  в паренхиме и  $42 \pm 5,7\%$  в строме, во 2-й группе показатель экспрессии составил  $28 \pm 2,1\%$  в паренхиме и  $20 \pm 2,9\%$  в строме, в 3-й группе –  $38 \pm 2,4\%$  в паренхиме и  $22 \pm 2,8\%$  в строме, в 4-й группе –  $55 \pm 4,4\%$  и  $45 \pm 5,4\%$  в паренхиме и в строме соответственно. Максимальное накопление продукта реакции наблюдалось при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия (5-я группа):  $88 \pm 5,2\%$  в паренхиме и  $47 \pm 3,7\%$  в строме эндометрия. Результаты оценки показателя экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при раке эндометрия ( $p < 0,05$ ).

Итак, показатель экспрессии Ki-67 возрастает как в строме, так и в паренхиме в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Заслуживают внимания данные, полученные E. Sivridis (2004), о том, что в эндометрии здоровых женщин, находящихся в постменопаузе, отмечено высокое содержание Ki-67, что указывает на достаточно высокий патологический пролиферативный потенциал, то есть фенотипически «покоящийся» эндометрий – атрофичный при рутинном морфологическом исследовании – при определенных условиях может реализовать способность к пролиферации [22].

Результаты иммуногистохимических исследований с оценкой уровня экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных кон-

тактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при нормальном эндометрии, гиперпластических процессах и раке эндометрия свидетельствуют об определенных молекулярно-биологических закономерностях в патогенезе патологических процессов эндометрия, что позволяет использовать их в качестве ранних прогностических патогенетических критериев атипии и рака эндометрия, что подтвердилось высокими показателями ОР (больше 1) ( $p < 0,05$ ).

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия были проанализированы суммарные клинико-молекулярные показатели.

После определения основных клинико-анамнестических и молекулярных факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости риска развития рака эндометрия (от 0 до 1) от клинико-анамнестических и молекулярных факторов риска (показатель ОР по группам). В целом отсутствие сильной корреляции между признаками и наличие различных комбинаций клинических и молекулярно-биологических данных позволили использовать вышеперечисленные показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

Были рассчитаны коэффициенты клинических и молекулярных показателей для создания окончательной прогностической формулы.

В результате проведенного многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии нами были получены коэффициенты для достоверной математической модели, позволяющей прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

С помощью метода бинарной логистической регрессии определена вероятность развития онкопатологии у пациентки на основании клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных по формуле:  $p = 1/(1+e^{-z})$ , где:  $e$  – основание натурального логарифма 2,718;

прОмисан -

снижает риск развития рака женских репродуктивных органов



Эффективный курс:

 +  = 6 месяцев

Утро                      Вечер



## ПРОМИСАН®

- Восстанавливает противоопухолевую защиту организма
- Блокирует гормонзависимую и гормоннезависимую пролиферацию
- Ингибирует неоангиогенез
- Активирует апоптоз измененных клеток



ILMIX GROUP

121059, г. Москва, ул.  
Брянская, д. 5, БЦ  
"Европа-билдинг"

Телефон: 8 800 555 8 800

$$Z = -7,45 + 2,4 * X_0 + 3,02 * X_1 + 2,23 * X_2 + 4,51 * X_3 + 2,11 * X_4 + 2,34 * X_5 + 2,49 * X_6 + 3,78 * X_7 + 1,43 * X_8 + 1,19 * X_9 + 10,4 * X_{10} + 1,14 * X_{11} + 0,12 * X_{12} + 0,09 * X_{13};$$

X: X<sub>0</sub> – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией); X<sub>1</sub> – наследственная отягощенность больных онкологическими заболеваниями; X<sub>2</sub> – сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз); X<sub>3</sub> – рецидивирование ГПЭ; X<sub>4</sub> – сахарный диабет; X<sub>5</sub> – кисты и ки-

стоте злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузальном возрасте: 2,4 \* X<sub>0</sub> – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией).

Нами разработана компьютерная программа на основе Excel, в которую вводятся переменные в соответствии с обнаруженными факторами риска (0 – при отсутствии фактора, 1 – при его наличии). Программа позволяет рассчитать риск развития рака эндометрия для конкретной пациентки (низкий, умеренный, высокий). Низкая вероятность развития рака – p = 0,0–0,29, умеренная вероятность развития рака – p = 0,3–0,59, высокая вероятность развития рака – p = 0,6–1,0. Чувствительность у больных 5-й группы составила 100%.

Полученные результаты клинико-анамнестических, диагностических и молекулярных исследований в исследуемых группах больных позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия и соответственно рассчитать степень риска развития рака.

Предложенная модель прогнозирования риска развития рака эндометрия позволяет проявлять дифференцированный подход к противорецидивной терапии ГПЭ: определение высокой степени риска развития рака эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в пременопаузальном возрасте является абсолютным показанием к гистерэктомии, а при низкой и умеренной степени риска необходимо проведение консервативной терапии. Следует отметить, что выявленные молекулярно-биологические особенности патогенеза ГПЭ являются мишенью для фармакологической коррекции патологических процессов эндометрия и разработки таргетных медикаментозных средств.

В этой связи особого внимания заслуживает препарат Промисан, разработанный отечественной фармацевтической компанией «МираксБиоФарма». Промисан – негормональный продукт растительного происхождения, обладающий хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности. Действующими веществами Промисана являются индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые, согласно многочисленным публикациям зарубежных и отечественных исследователей, могут целенаправленно воздействовать на регуляцию процессов пролиферации, апоптоза, неопластического роста, инвазии, а также осуществляют деметилирование генов-супрессоров опухолевого роста [8, 9, 13, 14].

Итак, на сегодняшний день, с учетом выявленных особенностей механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, наиболее патогенетически обоснованным в противорецидивной терапии ГПЭ и профилактике рака эндометрия является воздействие на молекулярные звенья патогенеза. Препараты, воздействующие на молекулярно-биологические процессы, обуславливающие развитие ГПЭ и рака эндометрия, такие как Промисан, оказывают положительное влияние на течение заболевания (отсутствие рецидивов).

Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции таргетной патогенетической профилактики в гинекологии, которая подразумевает переход на принципиально новый уровень молекулярно-нацеленного действия. Эта концепция заключается в точном, прицельном воздействии на ключевые звенья патогенетической цепи, что приводит к торможению патологических процессов эндометрия. Использование в клинической практике препарата Промисан является важным этапом в разработке данного направления. ☺

На сегодняшний день, с учетом выявленных особенностей механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, наиболее патогенетически обоснованным в противорецидивной терапии ГПЭ и профилактике рака эндометрия является воздействие на молекулярные звенья патогенеза.

Препараты, воздействующие на молекулярно-биологические процессы, обуславливающие развитие ГПЭ и рака эндометрия, такие как Промисан, оказывают положительное влияние на течение заболевания (отсутствие рецидивов).

стомы яичников; X<sub>6</sub> – ожирение; X<sub>7</sub> – СПКЯ; X<sub>8</sub> – бесплодие (первичное и вторичное); X<sub>9</sub> – гипертоническая болезнь; X<sub>10</sub> – УЗИ с ЦДК (ИР)- низкорезистентный и выраженный кровоток; X<sub>11</sub> – Claudin 3 (мембранный эпителий); X<sub>12</sub> – PTEN (суммарно – паренхима и строма); X<sub>13</sub> – Ki-67 (суммарно – паренхима и строма).

В данной формуле учитывались также данные метаанализа о ча-

Литература →  
С. 59



# Литература

- Anti-gonococcal activity of gemifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains and a comparison of agar dilution and Etest methods // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 45. Suppl. 1. P. 67–70.
11. *Hamasuna R., Jensen J.S., Osada Y.* Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma genitalium* strains examined by broth dilution and quantitative PCR // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. № 11. P. 4938–4939.
  12. *Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C.* Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.
  13. *MacGowan A.P., Bowker K.E., Holt H.A., Wootton M., Reeves D.S.* Bay 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone: comparative in-vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. Vol. 40. № 4. P. 503–509.
  14. *Stass H., Kubitzka D., Aydeniz B., Wallwiener D., Halabi A., Gleiter C.* Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 102. № 2. P. 132–136.
  15. *Stass H., Dalhoff A., Kubitzka D., Schühly U.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. Vol. 42. № 8. P. 2060–2065.
  16. *Stein G.E., Schooley S., Tyrrell K.L., Citron D.M., Nicolau D.P., Goldstein E.J.* Serum bactericidal activities of moxifloxacin and levofloxacin against aerobic and anaerobic intra-abdominal pathogens // *Anaerobe.* 2008. Vol. 14. № 1. P. 8–12.
  17. *Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M., Vojtko C., McDonald E.J., Fernandes P.B.* Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988. Vol. 32. № 11. P. 1710–1719.
  18. *Donati M., Pollini G.M., Sparacino M., Fortugno M.T., Laghi E., Cevenini R.* Comparative in vitro activity of garenoxacin against *Chlamydia* spp. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. Vol. 50. № 3. P. 407–410.
  19. *Pascual A., García I., Ballesta S., Perea E.J.* Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. Vol. 43. № 1. P. 12–15.
  4. *Pangal A., Costăchescu G., Aldea M.J.* Endometrial hyperplasia, diagnosis. Clinical, paraclinical exam and management // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010. Vol. 114. № 2. P. 445–449.
  5. *Бочкарева Н.В.* Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2007. 40 с.
  6. *Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М.* Предрак и начальный рак эндометрия. М.: МИА, 2005. 136 с.
  7. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
  8. *Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
  9. *Лубнин Д.М., Тихомиров А.Л.* Принципы лечения миомы матки: от агонистов ГнРГ до эмболизации маточных артерий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005. Т. 4. № 4. С. 76–82.
  10. *Михельсон А.Ф., Романовская А.Г.* Дифференцированный подход к применению бусерелина у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия // *Фундаментальные исследования.* 2007. № 12. С. 25.
  11. *Панкратов В.В., Бахтияров К.Р., Клиндухов И.А.* Комбинированное лечение больных предраком эндометрия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2004. Т. 3. № 4. С. 23–26.
  12. *Уланкина О.Г., Саркисов С.Э., Хужокова И.Н.* Гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в перименопаузальном периоде // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2009. № 2. С. 69–72.
  13. *Diagnostic Immunopathology / Ed. by R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey.* New York: Raven Press, 1995.

**И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН**  
**Прогнозирование и профилактика рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте**

**Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА, Н.А. ЛИТВИНОВА, Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ**  
**Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия**

1. *Бугрова Т.И., Черевинник Ж.В.* Использование бусерелина в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* 2004. № 1. С. 15–16.
2. *Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Кучукова М.Ю.* Диагностика и лечение полипов эндометрия // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2009. Т. 8. № 1. С. 102–106.
3. *Мустафаева А.С.* Оптимизация тактики ведения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Алматы, 2010. 24 с.

1. *Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г.* Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // *Проблемы репродукции.* 2007. № 1. С. 21–25.
2. *Аишафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
3. *Антонова И.Б.* Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
4. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с.
5. *Гуриев Т.Д.* Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005. 294 с.*
6. *Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Ежова Л.С.,*



# Литература

- Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. 2010. № 4. С. 7–12.
- Карселадзе А.И. Современные тенденции и перспективы развития гинекологической онкоморфологии // Акушерство и гинекология. 2006. № 1. Прил. С. 47–51.
  - Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
  - Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011. 468 с.
  - Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г., Антонева И.И., Хаджимба А.С., Нахушев З.Х. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 4. С. 496–501.
  - Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичской гиперплазии эндометрия // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 1. С. 52–59.
  - Пашков В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 48 с.
  - Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. № 4. С. 38–42.
  - Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Особенности процессов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в клинико-морфологических вариантах миомы матки у больных молодого возраста // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 4.
  - Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
  - Sakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. (Elite Ed). 2009. Vol. 1. P. 429–443.
  - Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D., Chen W.S., Guzman G., Yang X., Di Cristofano A., Pandolfi P.P., Hay N. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten<sup>±</sup> mice // Genes Dev. 2006. Vol. 20. P. 1569–1574.
  - Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer // Nat. Med. 2005. Vol. 11. № 1. P. 63–70.
  - Grünwald V., DeGraffenried L., Russel D., Friedrichs W.E., Ray R.B., Hidalgo M. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells // Cancer Res. 2002. Vol. 62. № 21. P. 6141–6145.
  - Rubatt J.M., Slomovitz B.M., Burke T.W., Broaddus R.R. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99. № 2. P. 472–476.
  - Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K. Endometrial cancer // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322. № 1. P. 53–61.
  - Sivridis E., Giatromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57. № 8. P. 840–844.
  23. Angelow S., Ahlstrom R., Yu A.S. Biology of claudins // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 295. № 4. P. F867–F876.

**С.А. ЛЕВАКОВ, А.Г. КЕДРОВА, Е.В. КОЖУРИНА, Н.С. ВАНКЕ**

**Роль агонистов рилизинг-гормонов в комплексном лечении молодых больных миомой матки**

- Урманчеева А.Ф. Пути улучшения диагностики, лечения и постановки прогноза саркомы тела матки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1994. С. 42–44.
- Леваков С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
- Wang Y., Matsuo H., Kurachi O., Maruo T. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 146. № 3. P. 447–456.
- Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. 2003. № 4. С. 110–118.
- Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. М.: МИА, 2002. 256 с.
- Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
- Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Проблемы репродукции. 2003. № 3. С. 27–31.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. и др. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей. М., 2004. 12 с.
- Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 136 с.
- Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 39–42.
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. С. 298–300.
- Мнацаканян Л.К., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Захарова Т.И. Ультразвуковая диагностика лейомиосарком матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 62–66.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 346 с.
- Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., Stampfer M.J., Hunter D.J. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // Fertil. Steril. 1998. Vol. 70. № 3. P. 432–439.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2003. 560 с.