

В.А. Кулавский¹, В.А. Пушкарёв², Е.В. Кулавский¹, А.В. Пушкарёв¹
**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

В обзоре представлены современные данные, касающиеся различных аспектов гиперпластических процессов эндометрия, систематизированы этиопатогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Показаны молекулярно-генетические, пролиферативно-апоптотические механизмы развития данной патологии, приведены данные об особенностях экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов, определены роли цитокинов, гормонально-метаболических процессов у женщин с ожирением, воспалительных процессов гениталий, а также патологический неоваскулогенез и нарушение иммунного статуса.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, репродуктивный возраст, этиопатогенез.

V.A. Kulavsky, V.A. Pushkarev, E.V. Kulavsky, A.V. Pushkarev
**ETIOPATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

The review presents current data on various aspects of endometrial hyperplastic processes. The etiopathogenetic mechanisms of endometrial hyperplasia in women of reproductive age are systematized. Molecular genetic, proliferative-apoptotic mechanisms for the development of pathology are shown, data on the features of expression of progesterone receptors and estrogens, the role of cytokines, hormone-metabolic processes in women with obesity, the influence of inflammatory processes of the genitals, and pathological neoangiogenesis, impaired immune status are presented.

Key words: endometrial hyperplastic processes, reproductive age, etiopathogenesis.

В настоящее время проблема пролиферативных заболеваний эндометрия остается одной из наиболее актуальных в онкогинекологии. Это обусловлено ростом заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) и раком эндометрия (РЭ), а также увеличением в структуре заболевших женщин репродуктивного возраста. Среди причин роста заболеваемости ведущее место занимают изменения возрастной структуры населения, генетические факторы, неблагоприятная экологическая обстановка, увеличение частоты эндокринных заболеваний. Эндокринные нарушения (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) относят к факторам риска развития ГПЭ и РЭ [2,4,9,23,26,34-46].

Цель нашего исследования - представить современные литературные данные, касающиеся различных аспектов гиперпластических процессов эндометрия, систематизировать этиопатогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологическая диффузная или очаговая пролиферация (утолщение) железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур [9,12].

На долю ГПЭ среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50%. Согласно литературным данным в странах Западной Европы регистрируется до 200000 новых случа-

ев ГЭ в год. До 40% женщин молодого возраста подвергаются хирургическому лечению, что приводит к потере репродуктивной функции. Частота трансформация ГПЭ в РЭ варьирует, составляя менее 10% для простой ГЭ, 2% – для сложной и до 25% – для атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ). При сложной ГЭ без атипичии риск развития АГЭ составляет 7%, а РЭ – 15% [1,29,40,43,46-48].

В настоящее время ГПЭ является сложной и многогранной проблемой теоретической и клинической медицины. Столь пристальное внимание к ГЭ обусловлено высокой частотой их в структуре гинекологических заболеваний. Это самая частая патология, диагностируемая при маточных кровотечениях и требующая госпитализации женщины в стационар. В ряде случаев отсутствие эффекта от гормональной терапии способствует рецидивированию патологического процесса. Сравнительно часто данная патология сочетается с миомой матки, эндометриозом и опухолями яичников. Многие вопросы, касающиеся ГПЭ, остаются спорными и нерешенными [1,2,3,27,46,52].

Современный этап изучения ГПЭ характеризуется определением роли факторов роста (ФР) и реализации аутопаракринных влияний на опухолевый рост в матке. В основе данного заболевания лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоз клеток, который регулируется клеточными и межклеточными компонентами на молекулярном уровне. Причем влияние половых стероидов

на развитие патологического процесса эндометрия в большей степени реализуется путем стимуляции клеточной пролиферации, чем посредством действия на процессы апоптоза. В этой связи факторы, способствующие повышению клеточной пролиферации в эндометрии, следует рассматривать как факторы риска развития патологических процессов в матке [18,37,44].

Пролиферацию клеток эндометрия могут вызывать дисгормональные нарушения (прогестерон и эстрогены сочетанно стимулируют пролиферативный потенциал клеток путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, а также регулируют процессы ангиогенеза), травматические повреждения клеток, вследствие которых формируются инфилтраты, состоящие из макрофагов, лейкоцитов, лимфоцитов и др. Ее индуцируют факторы, стимулирующие рост стромы и протеолитические ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс; воспалительные вирусные заболевания, ингибирующие апоптоз, что позволяет вирусам закончить цикл репликации до гибели клеток и тем самым ускорить трансформирование поврежденных клеток, а также и другие факторы (механические повреждения ткани, метаболические нарушения). В ответ на действие определенного патологического стимула первоначально происходят адаптационные изменения в эндометрии (гиперплазия клеток), а в связи с особенностями генотипа эти изменения приобретают патологический характер. С клинической точки зрения важно понимать, что ГПЭ может трансформироваться из доброкачественного в злокачественный. Активность пролиферативных изменений в эндометрии различна: существуют покоящаяся, умеренно активная и активная формы гиперплазии, которые отличаются характером, степенью выраженности и длительностью патологических изменений слизистой матки [10,16,25,33,39,50].

В настоящее время около 5-30% женщин репродуктивного возраста страдают различными формами миомы матки и ГПЭ. В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречаются с частотой от 15 до 40% всех женщин, почти 50% – пациентки позднего репродуктивного периода. Возникновению ГЭ способствуют нейроэндокринные нарушения, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских абортов и др. [1,9,48].

До настоящего времени отсутствуют оптимальная классификация, обеспечиваю-

щая высокую точность диагностики ГЭ, и морфологические критерии верификации различных её форм.

Согласно гистологической классификации (ВОЗ, 2003 года) ГПЭ делятся на эндометриальные гиперплазии: типичная гиперплазия эндометрия – простая и сложная и атипичная гиперплазия эндометрия – простая и сложная.

Эндометриальный полип имеет 2 варианта: содержащий функциональный слой эндометрия и возникающий из базального слоя эндометрия.

Новая классификация ГЭ, предложенная ВОЗ в 2014 году:

- ГЭ без атипии (простая и сложная);
- ГЭ с атипией (простая и сложная).

Код по МКБ-10: №84.0 – полип тела матки; №85.0 – железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ); №85.1 – аденоматозная гиперплазия эндометрия (АГЭ) [11,22,36,41,56].

С целью уточнения патологических механизмов развития болезни у женщин с ГПЭ целесообразно изучить состояние и функциональную активность центральной нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта [3,4,22,34,35,44].

Одним из необходимых условий в развитии ГПЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогемия. Она возникает при воздействии больших доз эстрогенов в нециклическом режиме с увеличением клеток, вырабатывающих эстрогены в яичниках, в результате нарушений регуляции секреции эстрогенов и их метаболизма, повышенной чувствительности рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов, длительного лечения эстрогенами. Среди женщин репродуктивного возраста гиперэстрогения чаще всего возникает в результате ановуляции, обусловленной персистенцией или атрезией фолликулов [2,14,16,28,33,51].

Основу патогенеза ГПЭ чаще составляет ановуляция, реже – недостаточность лютеиновой фазы. Продолжительное действие эстрогенов приводит к пролиферации эндометрия, которая в отсутствие действия прогестерона прогрессирует до состояния железистой гиперплазии и является фоном для формирования АГЭ и РЭ [2,3].

Имеются данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии ГПЭ на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови. Ферменты синтеза и метаболизма эстрогенов часто являются основой в возникновении ГПЭ, а так-

же процессов роста злокачественных опухолей эндометрия [4].

Важная роль в генезе гиперэстрогении отводится повышенной внегонадной продукции эстрогенов. Врожденная гиперплазия надпочечников, синдром поликистозных яичников, андрогенпродуцирующие опухоли являются патологическими состояниями организма, при которых наблюдается увеличение концентрации предшественника эстрогенов андростендиона. Имеются исследования, в которых показана вероятность возникновения ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов, их метаболитов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, например, тамоксифена, вызывающего ятрогенную гиперплазию эндометрия [9,19,53].

Одним из основных факторов риска возникновения ГПЭ у женщины является наличие метаболических нарушений. Метаболический синдром объединяет: ожирение преимущественно андроида типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе. Ведущими звеньями данных расстройств являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, развивающиеся вследствие специфического селективного нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. Недостаточность функции щитовидной железы, сопровождающаяся нарушением секреции тиреоидных гормонов, также может способствовать нарушениям гисто- и органогенеза гормонально чувствительных структур, приводящих к формированию ГПЭ [3,17,21,45,49].

Метаболические процессы у пациенток репродуктивного возраста с ожирением характеризуются высоким уровнем гликемии натощак, являющимся свидетельством наличия инсулинорезистентности, изменениями липидного обмена, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижением уровня холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), повышением коэффициента атерогенности (КА). У больных ГПЭ с ожирением выявлено достоверно более высокое содержание триглицеридов (ТГ) и более низкое – ХС-ЛПВП по сравнению с женщинами без патологии эндометрия [7,16,25,28,32,45].

Женщины репродуктивного возраста с ожирением и ГПЭ отличаются более выраженными метаболическими нарушениями (высоким содержанием эстрадиола, тестостерона, лептина, инсулина, глюкозы и атерогенных фракций липидов) и низким уровнем

прогестерона и полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ) относительно женщин с ожирением без пролиферативных заболеваний эндометрия [32,54].

Гиперэстрогения может возникать вследствие влияния избыточных доз эстрогенов, вырабатываемых эстрогенпродуцирующими клетками гормонально-активных опухолей гипофиза, надпочечников и яичников [3,20].

В развитии относительной гиперэстрогении существенную роль играет уменьшение содержания стероидсвязывающего глобулина (ССГ), который синтезируется в печени и регулируется уровнем эстрадиола, усиливая скорость его образования, а андрогены подавляют образование ССГ. При избытке андрогенов концентрация ССГ снижается, а содержание свободных биологически активных эстрогенов повышается. Большое значение в патогенезе ГПЭ имеют исследования состояния рецепторного аппарата. Изучение роли рецепторов эндометрия к яичниковым гормонам показало, что у здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола (РЭ) в эндометрии достоверно ниже, чем у женщин с ГПЭ. Доля рецепторов прогестерона (РП) в эндометрии при прогрессировании ГПЭ уменьшается. При ГПЭ рецепторный статус слизистой тела матки характеризуется высоким уровнем содержания РЭ и повышением индекса РЭ/РП, а наиболее высокий уровень определяется при АГЭ [8,12,14,54].

Полипсы эндометрия (ПЭ) представляют собой очаговую ГЭ. Различают следующие формы ПЭ: железистые, железисто-фиброзные и фиброзные. Аденоматозные полипы относятся к предраку слизистой тела матки [22,42].

Эндометрий как гормонально зависимый орган-мишень тонко реагирует на любые изменения гормонального статуса на уровне целого организма. В регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические агенты (норадреналин, мелатонин, глюкагон, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, гастрин), а также хориогонин и другие пептиды, вырабатываемые клетками диффузной эндокринной АПУД-системы (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation). В неизменной и атрофированной слизистой тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях; при диффузной гиперплазии или аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [22,54].

Существенную роль в формировании ГПЭ играют воспалительные заболевания внутренних половых органов. У больных репродуктивного возраста с длительно текущим хроническим эндометритом морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки обуславливают возможность патологической афферентации в структуры центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Эти нарушения приводят к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции и связанной с ней гиперэстрогении и, следовательно, к ГПЭ. При длительно текущем воспалительном процессе развиваются фиброз стромы и гиалинизация волокон. Вследствие блокады выводных протоков в железах эпителия образуются кистозные расширения. Инфекционный агент может вызвать формирование как очаговой пролиферации, так и диффузной гиперплазии эпителия и стромы, поэтому некоторые авторы рассматривают ПЭ как результат продуктивного воспаления в слизистой оболочке матки [12,20].

Обнаружением вирусов папилломы человека (ВПЧ) (Human papillomavirus, HPV) в эндометрии как при ГПЭ, так и при опухолевых процессах объясняется наличие цитопатического эффекта (multinucleation и koilocytosis, атипии) при метапластических изменениях. При наличии папилломовирусной инфекции у пациенток с ГПЭ наблюдаются значительное снижение процессов апоптоза (программированная гибель клеток), повышение маркеров пролиферации и ангиогенеза, снижение количества рецепторов к прогестерону по нарастающей от простой ГЭ к РЭ, которые являются этапами развития пролиферативных процессов по сравнению с аналогичными изменениями эндометрия у больных без ВПЧ. Для простой ГЭ без атипии или АГЭ характерны достоверно значимые различия на более высоком уровне экспрессии маркера пролиферативной активности при положительном окрашивании эпителия желез при ВПЧ. Экспрессия маркеров к рецепторам эстрогена, белку p53, гену PTEN и PAX-2 при гиперпластических и неопластических процессах эндометрия не имеет статистически значимой разницы от наличия папилломовирусной инфекции. До настоящего времени спорной считается способность вирусов инициировать новообразования эндометрия при их несомненном наличии в ткани. В настоящее время известно, что ВПЧ не имеет отношения к прогностическим параметрам и выживаемости,

имеется недостаточное количество информации в отношении активности вируса, присутствующего в ГПЭ [15,35,39,55].

Активация иммунных механизмов в эндометрии при его патологической трансформации сопровождается преимущественным изменением уровня локальных цитокинов. Половые гормоны способны модулировать экспрессию провоспалительных цитокинов в эндометриальной ткани. Иммунная система принимает активное участие в обеспечении нормального функционирования репродуктивной системы женщины. Имеются данные, касающиеся изменений системного иммунитета при ГПЭ, однако сведений о состоянии локального иммунитета гиперплазированного эндометрия недостаточно. Значение повышения локальной активации цитокинов при ГЭ и возможности использовать определение их уровня в диагностических и прогностических целях остаются дискуссионными [12,13,24,31].

Абсолютное и относительное содержание иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных с ГПЭ не отражает изменений, имеющих место в локальном звене иммунитета. Однотипные изменения локального иммунитета слизистой оболочки матки (выраженная лейкоцитарная инфильтрация эндометрия, представленная преимущественно Т-лимфоцитами и клетками моноцитарно-макрофагального ряда с повышенной экспрессией молекул адгезии и некоторым увеличением содержания ЕК-клеток) характерны для больных как с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ), так и с АГЭ. Формирование ГЭ сопровождается локальной активацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , уровни которых прогрессивно повышаются при ЖГЭ и АГЭ. Выявленные нарушения могут свидетельствовать о локальном воспалительном процессе в слизистой оболочке матки при наличии в ней гиперпластических или аденоматозных изменений [2,8,13,31].

Имеются данные, доказывающие угнетение процессов пролиферации на фоне иммунодепрессии. При этом клеточный иммунитет пациентов с обменно-эндокринными нарушениями характеризуется снижением уровня циркулирующих Т-лимфоцитов и угнетением их функциональной активности, в то время как гуморальный иммунитет характеризуется количественным дефицитом В-лимфоцитов и активацией их функционирования. Функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у женщин с ГЭ характеризуется угнетением функциональной активности Т-клеток (при этом были выявлены изме-

нения не только суммарных показателей состояния преимущественно Т-системы лимфоцитов, но и их субпопуляций) и тенденцией изменения продукции иммуноглобулинов – снижение иммуноглобулинов класса А, усиление продукции иммуноглобулинов класса G. Установлено, что интерлейкин – 1 (ИЛ-1) обладает полифункциональной активностью, участвует в процессах активации и межклеточной кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез ИЛ-2, интерферона, ИЛ-4, ИЛ-6 и активизирует секрецию ЛГ, ФСГ, ТТГ, проликина [3,5,30].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза, гормонально зависимых структур, и формированию ГЭ. Немаловажную роль в развитии ГПЭ играют нарушения жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогенных гормонов (эстрон) путем ароматизации андрогенов (андростендион). Накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, а в результате этого продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия. Имеются данные об участии некоторых факторов роста в механизмах формирования ГПЭ. Установлено, что они являются переносчиками митогенного сигнала и способны стимулировать деление и дифференциацию клеток эндометрия [17,34,45].

Биологическую значимость для нормального функционирования эндометрия, а также для развития патологических процессов имеют следующие ростовые факторы: эпидермальный фактор роста (ЭФР) (EGF-epidermal growth factor), трансформирующий фактор роста (ТФР) (TGFβ-transforming growth factor beta) и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) (IGF-insulin-like growth factor) [2,6,14,28].

Эпидермальный фактор роста, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и митотическую активность эндометриальных клеток, т. е. их пролиферацию. Средний уровень содержания ЭФР в плазме крови у женщин без ГПЭ в три раза ниже, чем у пациенток с АГЭ. Трансформирующий фактор роста является важным медиатором тканевой репарации, в ходе которой

он выполняет функции мощного хемоаттрактанта для моноцитов, а также индуктора фиброза и ангиогенеза [6,16,30].

Инсулиноподобный фактор роста считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы. Развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе ИФР, проявляющимся повышенным содержанием ИФР-1 (рецептора 1-го типа) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами без метаболического синдрома. Между стимуляцией экспрессии ИФР и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. ИФР действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [49].

Инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИФР – 1) и ТФР участвуют в процессе роста клеток эндометрия и их дифференцировки. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), обладающий ангиогенной активностью, способствует образованию сосудов, т.е. стимулирует неоангиогенез в эндометрии. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста продуцируется клетками, находящимися в тесной близости к эндотелиальным клеткам [6,12,49].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза (Fas-зависимый) в патогенезе ГПЭ. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Отмечается наиболее высокий уровень Fas в тканях АГЭ и аденокарциномы по сравнению с тканями простой ГЭ и нормальным эндометрием. Формирование ГЭ сопровождается локальной активацией фактора некроза опухоли (ФНО) (Tumor necrosis factor alpha TNFa), причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой ГЭ к сложной и достигает максимального уровня у пациенток со сложной АГЭ. В настоящее время установлено, что тканевой гомеостаз эндометриальной ткани обусловлен сбалансированными процессами пролиферации и апоптоза. Для последнего характерно повреждение хроматина в результате инактивации эндонуклеаз. Деградация ядерной ДНК происходит в несколько этапов: начальный этап состоит в образовании крупных фрагментов ДНК, а заключительный – в межнуклеосомной деградации ДНК, которая происходит с участием Ca²⁺- и Mg²⁺-зависимой эндонуклеазы. В результате этого процесса происходит фрагментация хроматина и ядра с образованием

апоптотических телец, которые в дальнейшем подвергаются фагоцитозу [10,37].

Патогенез ГПЭ происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели. Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [37].

Апоптоз – это особая разновидность гибели клеток, регулируемая на молекулярно-генетическом уровне, позволяющая сохранить генетически запрограммированное постоянство числа клеток для каждой ткани (органа) на протяжении жизни человека. Сигнал на запуск апоптоза может прийти как снаружи клетки, так и из генома, но в обоих случаях собственно механизм гибели клетки осуществляется определенными ферментами – каспазами (caspase), синтезированными самой клеткой [5,10].

Основными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы CD95 (Cluster of differentiation 95), TNFR1 (Tumor necrosis factor receptor 1) и дополнительный рецептор DR3 (Death receptor 3). Лигандами (молекулами, специфически взаимодействующими с рецепторами CD95, TNFR1 и DR3) являются соответственно Fas, TNF и APO3L, которые представляют собой мембрано-ассоциированные белки и относятся к семейству TNF (Tumor necrosis factor), представляющему собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После связывания с TNFR1 активизируется белок TRADD (Tumor receptor-associated death domain). Для рецепторов TNFR1 и DR3 адаптером является один и тот же тип белка. Это приводит к усилению продукции ядерного фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear factor- κ B), что обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления. Известно, что апоптоз активизируется путем взаимодействия рецепторов семейства TNF (TNF R1, Fask) со специфическими лигандами (TNFa, Fash). Ингибиторами апоптоза являются протоонкоген bcl-2, ген p53, BAX. Доказано наличие циклических изменений протоонкогена bcl-2, также свидетельствующих о пике апоптоза в позднюю стадию секреции. По данным некоторых исследователей, при ГЭ отмечаются гетероген-

ность экспрессии протоонкогена bcl-2 и более высокий уровень белка, ингибитора апоптоза, по сравнению с секреторным эндометрием [18,37,38,44].

Изучению генетических факторов, обуславливающих развитие ГПЭ, посвящено значительное количество работ. Полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в предрасположенность к ряду заболеваний. В отношении ГПЭ идентифицировано несколько генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития данного заболевания. У женщин репродуктивного возраста установлены «неблагоприятные» генотипы (A/A и P/A) гена - онко-супрессора P53, достоверно чаще встречающиеся при ГПЭ, чем у здоровых. Много работ посвящено изучению клинического значения полиморфизма гена GРIИa, который определяет синтез b3- интегриновых рецепторов, играющих важную роль в реализации матрикс-клеточных взаимодействий при межклеточных контактах [2,5].

У пациенток с миомой матки, сочетающейся с ГПЭ, наблюдается наибольшая распространенность генетических маркеров – 308 А и 308 АА TNFa. Распространенность аллеля 308А TNFa у женщин с генитальным эндометриозом, сочетающимся с ГЭ, в 1,9 раза выше по сравнению с популяционным контролем. Установлено, что у пациенток с рецидивирующими ГПЭ в 92% случаев выявлено наличие гипоактивного аллеля T гена MTHFR, который можно рассматривать как маркер рецидивирующего течения заболевания. Повышение частоты генотипа 2G /2G гена MMP-1 при ГПЭ свидетельствует о патогенетической значимости активности генов коллагеназ как одного из факторов, приводящих к ГЭ и метроррагиям [5,22].

Таким образом, современные представления об этиопатогенезе ГПЭ позволяют рассматривать патологическую трансформацию слизистой матки как сложный биологический процесс, который затрагивает все звенья нейрогуморальной регуляции репродуктивной системы: молекулярно-генетические, пролиферативно-апоптотические, воспалительные механизмы, патологический неоангиогенез, нарушение иммунного статуса, что в совокупности затрудняет проведение профилактических мероприятий по предупреждению ГПЭ.

Сведения об авторах статьи:

Кулавский Василий Агеевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пушкарев Василий Александрович – д.м.н., заведующий отделением гинекологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Проспект Октября, 73/1.

Кулавский Евгений Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пушкарев Алексей Васильевич – ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): проект клинических рекомендаций по ведению больных. – М.: Изд-во Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, 2015. – 92 с.
2. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.
3. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 765 с.
4. Гаспарян, Н.Д. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова, Е.Ю. Овчинникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 27-31.
5. Демакова, Н.А. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, С.П. Пахомов, В.С. Орлова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175). Вып. 25. – С. 177-182.
6. Ищенко, А.И. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / А.И. Ищенко, И.В. Станоевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47-50.
7. Каухова, Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. Современные возможности диагностики и лечения / Е.Н. Каухова, Ю.С. Каблукова // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 317-318.
8. Кинич, Н.В. Особенности экспрессии некоторых СС – и СХС – хемокинов и их рецепторов у больных гиперплазией эндометрия / Н.В. Кинич, Н.В. Кулагина, Е.Д. Семенова, А.В. Чухловин [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 2 (1). – С. 74-75.
9. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.П. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М.: ИД Медпрактика, 2011. – 468 с.
10. Клинышкова, Т.В. Особенности пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова // Пробл. репродукции. – 2009. Спец. выпуск. – С. 190-191.
11. Кондриков, Н.И. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации / Н.И. Кондриков, А.В. Асатурова, О.А. Могиревская // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 42-46.
12. Кондриков, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия: иммуногистохимическое исследование / Н.И. Кондриков, О.А. Могиревская, Л.Э. Завалишина // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 380-381.
13. Лысенко, О.Н. Показатели клеточного иммунитета у больных железистой и аденоматозной гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде / О.Н. Лысенко, Н.В. Стрижова, Ж.Л. Холодова // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 90-94.
14. Макаров, О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия / О.В. Макаров, П.В. Сергеев, Е.Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
15. Метельская, М.А. Анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекции в гиперпластических процессах эндометрия и аденокарциномах / М.А. Метельская, Ю.И. Рогов // Медицинские новости. – 2012. – № 12. – С. 78-81.
16. Перельмутер, В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5 (29). – С. 5-10.
17. Подзолкова, Н.М. Метаболический синдром у женщин: две грани единой проблемы / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолкова, О.Л. Глазкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 28-33.
18. Пономарева, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиформизм генов-кандидатов / И.В. Пономарева, А.В. Полоников, М.И. Чурнусов // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 13-18.
19. Родкина, Р.А. Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания / Р.А. Родкина, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 52-54.
20. Серебренникова, К.Г. Гиперпластические процессы эндометрия / К.Г. Серебренникова, М.В. Самойлов // Гинекология. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 264-281.
21. Серов, В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология (приложение). – 2006. – С. 9-10.
22. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 629 с.
23. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 312 с.
24. Сухих, Г.Т. Нарушения в экспрессии генов цитокинов при гиперплазии эндометрия и эффект гормональной терапии / Г.Т. Сухих, А.В. Жданов, М.П. Давыдова [и др.] // Бюллетень экперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 204-207.
25. Сухих, Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25-29.
26. Тихомиров, А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии // «Мать и дитя». Акушерство гинекология. – 2017. – № 3 – С. 14-16.
27. Ткаченко, Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Вестник Волг.ГМУ. – 2013. – Вып. 3(47). – С.9-16.
28. Чернуха, Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 26-32.
29. Чернуха, Г.Е. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2018. – №8. – С.129-134.
30. Чернышова, А.Л. Уровень bcl-2 в неизменном гиперплазированном и малигнизированном эндометрии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коламиец, И.В. Суходоло // Сиб. онколог. журнал. – 2003. – № 1. – С. 20-25.
31. Чеснокова, Н.П. Характер изменения цитокинного статуса при различных видах гиперплазии эндометрия / Н.П. Чеснокова, И.А. Салов, В.В. Курикова [и др.] // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М.: Меди Экспо, 2004. – С. 532 с.
32. Шакирова, Е.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия / Е.А. Шакирова, О.А. Зотова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 76-82.
33. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, М.Н. Фомина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С.16-21.
34. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1142 с.
35. Anderson, M.C. Endometritis, metaplasia, polyp and miscellaneous changes/ M.C. Anderson, S.J. Robby, P. Russell [et al.] // Pathology of the female reproductive tract – London.-2002. – P. 285-303.

36. Baak, J.P. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system/ J.P. Baak., G.L.Mutter, S. Robboy [et al.] // *Cancer*. -2005. -Vol. 103. -№ 11. -P. 2304-2312.
37. Vereide, A.B. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A.B. Vereide, T. Kaino, G. Sager, A. Orbo // *Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 97, №3. - P. 740-750.
38. Feng, Y.Z. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression / Y.Z. Feng, T. Shiozawa, T. Miyamoto [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* - 2005. - Vol. 11, № 17. - P. 6133-6138.
39. Buckley, C.H. Normal endometrium and nonproliferative conditions of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox, M. Wells [et al.] // *Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology* - 5th ed. - London. - 2003. - P. 391-441.
40. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia/ V. Chandra, J.J. Kim, D.M.Benbrook [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* - 2016. -V. 27. - №1. -P.18-22.
41. Emons, G. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias/ G.Emons, M.W.Beckmann, D. Schmidt [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. - Vol. 75. - № 2. - P. 135-136.
42. Anastadiadis, P.G. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastadiadis, N.G. Koutlaki, P.G. Skaphida [et al.]// *Eur. J. Gynaecol. Onkol.* -2000. -Vol. 21. - № 2. - P. 180-183.
43. Erdem, B. Can concurrent high - risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Asicioglu, N.A.Seyhan [et al.] // *Int. J. Surg.* -2018. -V. 53. -P: 350-3.
44. Flake, G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review/ G.P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // *Environ. Health Persp.* - 2003. - Vol.111. -P. 1037-1052.
45. Heller, D.S. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding./ Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracciolo B. // *J. Reprod. Med.* - 2011. -V. 56. -№ (3-4). -P: 110-112.
46. Ho, S.P. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma/ S.P.Ho, K.T.Man, W.W.Pang// *Singapore Med. J.* - 2005. - Vol. 46. № 2. - P.10-15.
47. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years/ M.L. Iversen, M. Dueholm // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2018. -V.222. -P: 171-5.
48. Kadirogullari, P. Prevalence of co - existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia/ P. Kadirogullari, C.R. Atalay, O. Ozdemir, E.M. Sari // *J. Clin. Diagn. Res.* -2015. - V.9. -№10. -P.4-10.
49. Laursen, K.S. Regulation of insulin - like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein - 4 and - 5/ K.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen // *Mol. Endocrinol.* - 2006. - Vol. 10. - P. 1243-1247.
50. Mutter, G.L. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study/ G.L.Mutter., J. Kauderer, J.P. Baak [et al.] // *Hum. Pathol.* - 2008. - Vol. 39. № 6. - P. 866-874.
51. Mutter, G.L. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia/ G.L. Mutter, R.J. Zaino, J.P. Baak [et al.] // *J. Gynecol. Pathol.* - 2007. - Vol.26. - P. 103-114.
52. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel - impregnated intrauterine system or oral progestogens/ A. Orbo, M. Arnes, A. Vereide, B. Straume // *BJOG.* -2016. -V. 123. -№9. -P: 1512 - 9.
53. Ozdegirmenci, O. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia/ O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, U. Bozkurt [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2011. - Vol. 72. № 1. - P. 10-14.
54. Plaza-Parrochia, F. Endometrium and steroids, a pathologic overview/ F. Plaza - Parrochia, C.Romero, L.Valladares, M. Vega // *Steroids*. -2017. -V.126. -P:85-91.
55. Luk, J. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis / J.Luk [et al.]// *Reprod.Sci.* -2010. - Vol.17. - N3. - P.278-287.
56. Sherman, M. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification/ M. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 2008. - Vol. 27. № 3. - P. 318-325.

REFERENCES

1. Adamyany, L.V. Sochetannyye dobrokachestvennyye opuholi i giperplasticheskie processy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya): proekt klinicheskikh rekomendacij po vedeniyu bol'nyh. - M.: Izd-vo Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii, 2015. - 92 s. [In Russ.].
2. Bohman, YA.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. - SPb.: Foliant, 2002. - 540 s.
3. Vihlyayeva, E.M. Rukovodstvo po endokrinnoj ginekologii. - M.: Med. inform. agentstvo, 2002. - 765 s. [In Russ.].
4. Gasparyan, N.D. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze giperplasticheskikh processov v endometrii / N.D. Gasparyan, E.N. Kareva, O.S. Gorenkova, E.YU. Ovchinnikova // *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* - 2004. - T. 4, № 1. - S. 27-31. [In Russ.].
5. Demakova, N.A. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplasticheskikh processov endometriya / N.A. Demakova, O.B. Altuhova, S.P. Pahomov, V.S. Orlova // *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmatsiya.* - 2014. - № 4 (175). Vyp. 25. - C. 177-182. [In Russ.].
6. Ishchenko, A.I. Molekulyarno-biologicheskie aspekty giperplasticheskikh processov i raka endometriya / A.I. Ishchenko, I.V. Stanoevich // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* - 2006. - T. 5, № 3. - S. 47-50. [In Russ.].
7. Kauhova, E.N. Giperplasticheskie processy endometriya v reproduktivnom periode. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya / E.N. Kauhova, YU.S. Kablukova // *Materialy XII Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya».* - M., 2011. - S. 317-318. [In Russ.].
8. Kinich, N.V. Osobennosti ekspressii nekotorykh SS - i SKHS - hemokinov i ih receptorov u bol'nyh giperplaziej endometriya / N.V. Kinich, N.V. Kulagina, E.D. Semenova, A.V. CHuhlovina [i dr.] // *Rossiyskij immunologicheskij zhurnal.* - 2012. - T. 6 (14), № 2 (1). - C. 74-75. [In Russ.].
9. Kiselev, V.I. Giperplasticheskie processy organov zhenskoy reproduktivnoj sistemy: teoriya i praktika / V.I. Kiselev, I.S. Sidorova, A.P. Unanyan, E.L. Mujzhnek. - M.: ID Medpraktika, 2011. - 468 s. [In Russ.].
10. Klinyshkova, T.V. Osobennosti proliferativnoj aktivnosti i apoptoza pri giperplasticheskikh processah endometriya / T.V. Klinyshkova, N.B. Frolova // *Probl. reprodukcii.* - 2009. Spec. vypusk. - S. 190-191. [In Russ.].
11. Kondrikov, N.I. Vosproizvodimost' diagnozov giperplazii po klassifikacii VOZ i po modifitsirovannoj (binarnoj) klassifikacii / N.I. Kondrikov, A.V. Asaturova, O.A. Mogirevskaya // *Akusherstvo i ginekologiya.* - 2012. - № 3. - S.42-46. [In Russ.].
12. Kondrikov, N.I. Giperplasticheskie processy endometriya: immunogistohimicheskoe issledovanie / N.I. Kondrikov, O.A. Mogirevskaya, L.E. Zavalishina // *Materialy VI Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya».* - M., 2004. - S. 380-381. [In Russ.].
13. Lysenko, O.N. Pokazateli kletchnogo immuniteta u bol'nyh zhelezistoj i adenomatoznoj giperplaziej endometriya v perimenopauzal'nom periode / O.N. Lysenko, N.V. Strizhova, ZH.L. Holodova // *Byul. eksperim. biologii i mediciny.* - 2003. - T. 135, № 1. - S. 90-94. [In Russ.].
14. Makarov, O.V. Giperplasticheskie processy endometriya: diagnostika i lechenie s uchedom receptornogo profilya endometriya / O.V. Makarov, P.V. Sergeev, E.N. Kareva [i dr.] // *Akusherstvo i ginekologiya.* - 2003. - № 3. - S. 32-36.
15. Metel'skaya, M.A. Analiz chastoty vstrechaemosti papillomavirusnoj infekcii v giperplasticheskikh processah endometriya i adenokarcinomah / M.A. Metel'skaya, YU.I. Rogov // *Medicinskie novosti.* - 2012. - № 12. - S. 78-81. [In Russ.].

16. Perel'muter, V.M. Morfologicheskie izmeneniya endometriya pri giperestrogenii i endometrial'noj intraepitelial'noj neoplazii // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2008. – № 5 (29). – S. 5-10. [In Russ.].
17. Podzolkova, N.M. Metabolicheskij sindrom u zhenshchin: dve grani edinoj problemy /N.M. Podzolkova, V.I. Podzolkova, O.L. Glazkova [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2003. – № 6. – С. 28-33. [In Russ.].
18. Ponomareva, I.V. Giperplasticheskie processy endometriya: etiopatogenez, faktory riska, poliformizm genov-kandidatov / I.V.Ponomareva, A.V. Polonikov, M.I. CHurnusov // Akusherstvo i ginekologiya. – 2019. – № 1. – S. 13-18. [In Russ.].
19. Rodkina, R.A. Sravnitel'naya effektivnost' kompleksnoj terapii giperplasticheskikh processov endometriya u bol'nyh s razlichnoj tekhnogennoj nagruzkoj srede prozhivaniya / R.A. Rodkina, L.YU. Davidyan, A.YU. Bogdasarov [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2002. – № 1. – S. 52-54. [In Russ.].
20. Serebrennikova, K.G. Giperplasticheskie processy endometriya / K.G. Serebrennikova, M.V. Samojlov // Ginekologiya. – M.: Geotar-Media, 2008. – S. 264-281. [In Russ.].
21. Serov, V.N. Metabolicheskij sindrom: ginekologicheskie problemy // Akusherstvo i ginekologiya (prilozhenie). – 2006. – S. 9-10. [In Russ.].
22. Smetnik, V.P. Neoperativnaya ginekologiya / V.P. Smetnik, L.G. Tumilovich. – M.: MIA, 2005. – 629 s. [In Russ.].
23. Strizhakov, A.N. Dobrokhachestvennye zabolevaniya matki / A.N. Strizhakov, A.I. Davydov, V.M. Pashkov, V.A. Lebedev. 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 312 s. [In Russ.].
24. Suhiih, G.T. Narusheniya v ekspressii genov citokinov pri giperplazii endometriya i effekt gormonal'noj terapii /G.T. Suhiih, A.V. ZHDanov, M.P. Davydova [i dr.] // Byulleten' ekperim. biologii i mediciny. – 2005. – T. 139, № 2. – S. 204-207. [In Russ.].
25. Suhiih, G.T. Proliferativnaya aktivnost' i apoptoz v giperplazirovannom endometrii /G.T. Suhiih, G.E. CHernuha, V.P. Smetnik [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2005. – № 5. – S. 25-29. [In Russ.].
26. Tihomirov, A.L. Giperplasticheskie processy endometriya: algoritm diagnostiki i vybora terapii // «Mat' i ditya». Akusherstvo ginekologiya». – 2017. – № 3 – S. 14-16. [In Russ.].
27. Tkachenko, L.V. Giperplasticheskie processy endometriya v perimenopauze: sovremennyy vzglyad na problemu / L.V Tkachenko, N.I. Sviridova// Vestnik Volg.GMU. – 2013. – Vyp. 3(47). – S.9-16. [In Russ.].
28. CHernuha, G.E. Sovremennye predstavleniya o giperplazii endometriya / G.E. CHernuha, M.R. Dumanovskaya // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – № 3. – S. 26-32. [In Russ.].
29. CHernuha, G.E. Struktura patologii endometriya v razlichnye vozrastnye periody / G.E. CHernuha, A.V. Asaturova, I.A. Ivanov, M.R. Dumanovskaya //Akusherstvo i ginekologiya. – 2018. – №8. – S.129-134. [In Russ.].
30. CHernyshova, A.L. Uroven' bcl-2 v neizmenennom giperplazirovannom i malignizirovannom endometrii / A.L. CHernyshova, L.A. Kolamiec, I.V. Suhodolo // Sib. onkolog. zhurnal. – 2003. – № 1. – 20-25. [In Russ.].
31. CHesnokova, N.P. Charakter izmeneniya citokinovogo statusa pri razlichnyh vidah giperplazii endometriya / N.P. CHesnokova, I.A. Salov, V.V. Kurnikova [i dr.] // Materialy VI Rossijskogo foruma «Mat' i ditya». – M.: Medi Ekspo, 2004. – 532 s. [In Russ.].
32. SHakirova, E.A. Sostoyanie metabolicheskikh processov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem i giperplasticheskimi processami endometriya / E.A. SHakirova, O.A. Zotova //Fundamental'naya i klinicheskaya medicina. – 2016. – T. 1, № 2. – S. 76-82. [In Russ.].
33. SHeshukova, N.A. Giperplasticheskie processy endometriya: etipatogenez, klinika, diagnostika, lechenie/ N.A SHeshukova, I.O. Makarov, M.N. Fomina // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 4. – S.16-21. [In Russ.].
34. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. – M.:GEOTAR-Media, 2016. – 1142 s. [In Russ.].
35. Anderson, M.C. Endometritis, metaplasia, polyp and miscellaneous changes/ M.C. Anderson, S.J. Robby, P. Russell [et al.] // Pathology of the female reproductive tract – London.-2002. – P. 285-303.
36. Baak, J.P. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system/ J.P Baak., G.L.Mutter, S. Robby [et al.] // Cancer. -2005. -Vol. 103. -№ 11. -P. 2304-2312.
37. Vereide, A.B. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A.B. Vereide, T. Kaino, G. Sager, A. Orbo // Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. Gynecol. Oncol. – 2005.– Vol. 97, №3. – P. 740-750.
38. Feng, Y.Z. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression / Y.Z. Feng, T. Shiozawa, T. Miyamoto [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6133-6138.
39. Buckley, C.H. Normal endometrium and nonproliferative conditions of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox, M. Wells [et al.] // Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology– 5th ed. – London.- 2003. – P. 391-441.
40. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia/ V. Chandra, J.J. Kim, D.M.Benbrook [et al.] // J. Gynecol. Oncol.- 2016.-V. 27.- №1.-P.18-22.
41. Emons, G. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias/ G.Emons, M.W.Beckmann, D. Schmidt [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015. – Vol. 75.- № 2. – P. 135–136.
42. Anastadiadis, P.G. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastadiadis, N.G. Koutlaki, P.G. Skaphida [et al.]// Eur. J. Gynaecol. Onkol. –2000. –Vol. 21.- № 2. – P. 180-183.
43. Erdem, B. Can concurrent high – risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Ascioglu, N.A.Seyhan [et al.] // Int. J. Surg. -2018.-V. 53.-P: 350-3.
44. Flake, G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review/ G.P. Flake, J. Andersen, D. Dixon //Environ. Health Persp. – 2003. – Vol.111. –P. 1037-1052.
45. Heller, D.S. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding./ Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracciolo B. // J. Reprod. Med.- 2011.-V. 56.-№(3-4).-P: 110-112.
46. Ho, S.P. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma/ S.P.Ho, K.T.Man, W.W.Pang// Singapore Med. I. – 2005. – Vol. 46. № 2. – P.10-15.
47. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years/ M.L. Iversen, M. Dueholm // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.- 2018.-V.222. -P: 171–5.
48. Kadirogullari, P.Prevalence of co – existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia/ P. Kadirogullari, C.R. Atalay, O. Ozdemir, E.M. Sari // J. Clin. Diagn. Res. -2015.- V.9.-№10.-P.4-10.
49. Laursen, K.S. Regulation of insulin – like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein – 4 and – 5/ K.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 10. – P. 1243-1247.
50. Mutter, G.L. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study/ G.L Mutter., J. Kauderer, J.P. Baak [et al.] // Hum. Pathol. – 2008. – Vol. 39. № 6. – P. 866-874.
51. Mutter, G.L. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia/ G.L. Mutter, R.J. Zaino, J.P. Baak [et al.] // Jut. J. Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol.26. – P. 103-114.
52. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel – impregnated intrauterine system or oral progestogens/ A. Orbo, M. Arnes, A. Vereide, B. Straume //BJOG. -2016.-V. 123.-№9.-P: 1512 – 9.
53. Ozdegirmenci, O. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia/ O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, U. Bozkurt [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2011. – Vol. 72. № 1. – P. 10–14.

54. Plaza-Parrochia, F. Endometrium and steroids, a pathologic overview/ F. Plaza – Parrochia, C.Romero, L.Valladares, M. Vega // Steroids. -2017.-V.126.-P:85-91.
55. Luk, J. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis /J.Luk [et al.]/Reprod.Sci. –2010. – Vol.17. - N3. – P.278-287.
56. Sherman, M. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification/ M. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008. – Vol. 27. № 3. – P. 318-325.

УДК 617-089

© Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.К. Ягафаров, 2019

Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.К. Ягафаров
**НЕПРЕРЫВНАЯ МЕСТНАЯ ИНФУЗИЯ АНЕСТЕТИКА
 В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Проведен обзор литературных данных о эффективности и безопасности предложенного метода непрерывного местного введения анестетика в послеоперационном периоде после абдоминальных операций. Существуют 4 способа данной методики: с установкой катетеров в подкожную в мышечно-фасциальном футляре клетчатку, предбрюшинно и в брюшную полость в зоне наибольшей диссекции. Большинство авторов представленных публикаций считают непрерывную местную инфузию анестетиков эффективным и безопасным методом послеоперационного обезбоживания и альтернативой эпидуральной анестезии или медикаментозным методам обезбоживания (опиоидами).

Ключевые слова: непрерывная местная инфузия анестетиков, послеоперационный период, методы обезбоживания.

Sh. V. Timerbulatov, M. V. Timerbulatov, A. K. Yagafarov
**CONTINUOUS LOCAL ANESTHETIC INFUSION
 IN THE POSTOPERATIVE PERIOD**

A review of the literature data on the methods, effectiveness, and safety of the proposed (continuous) local injection of anesthetics in the postoperative period after abdominal operations has been carried out. There are at least 4 methods of this technique: with the installation of catheters in the subcutaneous tissue, in the musculo-fascial sheath, in the preperitoneal and abdominal cavity in the zone of greatest dissection. Most authors of the analyzed publications consider this technique to be an effective and safe method of postoperative pain relief and an alternative to epidural anesthesia or medical methods of pain relief (opioid).

Key words: continuous local infusion of anesthetics, postoperative period, methods of anesthesia.

Обеспечение безболевого течения послеоперационного периода – важная задача в абдоминальной хирургии. Одним из эффективных методов обезбоживания является эпидуральная анестезия (ЭА), однако ввиду определенной технической сложности выполнения данной процедуры и возможных серьезных осложнений она применяется реже.

Риск развития эпидуральной гематомы или абсцесса составляет 1:1000 и 1:6000 случаев соответственно [3,4]. Ограничения использования ЭА связаны с расширением применения мощных антикоагулянтов [5]. Кроме того, она часто приводит к развитию периоперационной гипотонии. Частота отказов от данной процедуры доходит до 30% [6,7].

Цель работы: проанализировать альтернативные методы эпидуральной анестезии: установленные предбрюшинно или подкожно катетеры для длительной инфузии анестетиков [2].

Методика непрерывной инфильтрации раны анестетиком путем введения чрескожных катетеров рассматривается как альтернатива ЭА в абдоминальной хирургии [8,9].

Многие исследования не в полной мере подтверждают результаты отсутствия болево-

го синдрома в послеоперационном периоде после ЭА [10-17]. Противоречивые результаты при использовании ЭА приводятся и в систематических обзорах, что вызывает неопределенность в оценке и обоснованности применения метода [10,17].

При анализе эффективности метода непрерывного местного введения анестетика следует учесть два варианта расположения катетеров – предбрюшинно или подкожно [2].

Сравнивая у 60 пациентов предбрюшинную катетеризацию (ПБК) с подкожной катетеризацией (ПКК) для введения анестетиков, лучшие результаты контроля боли в течение 24 ч после операции были получены при ПБК. Выраженность болей в баллах (numeric rating score (NRS)) составила 3 против 3,7 при ПКК (МД-0,67, 95% CI: -1,29 to 0,05; p=0,04) [18]. Существенных различий в интенсивности движений не было в послеоперационном периоде в течение 24 ч. NRS 4,3 балла при ПБК и 4,7 балла при ПКК (МД – 0,34, 95% CI: – 0,73 to 0,05; p=0,09).

В других исследованиях (n=887) сравнивали ПБК с ЭА или контролируемой пациентом анальгезией (КПА) [8,9,19,20,22,27, 28,30,31,33,34,36,38,40]. Обезболивание было