

Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Л.А.Озолиня, И.А.Лапина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, Москва

Резюме

Гиперпластические процессы эндометрия, особенно на фоне метаболического синдрома, являются тромбоопасным состоянием, в частности при назначении гормональной терапии, существенно повышающей риск развития тромбоза. Скрининг тромбофилических состояний (генетических дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза) помогает выявить пациенток группы риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения таких больных. Проведено обследование 207 пациенток на наличие у них 10 разных генетических дефектов гемостаза. Полученные данные позволили подойти к лечению больных с новых позиций. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний и, опираясь на данные гемостазиограммы и агрегатограммы, пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия помимо гормональной терапии (трипторелин и/или дидрогестерон) назначали дипиридамо, который обладает дезагрегантным и сосудорасширяющим действием, что способствовало снижению способности тромбоцитов к агрегации, снижению риска развития тромбозов и улучшению качества жизни у обследуемого нами контингента больных.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, метаболический синдром, тромбоз, генетические дефекты гемостаза, трипторелин, дидрогестерон, дипиридамо.

Rational approaches to the prevention of vascular complications in patients with endometrial hyperplasia

L.A.Ozolinja, I.A.Lapina

Summary

Endometrial hyperplasia, especially against the background of the metabolic syndrome are thromboопасности state, especially in the appointment of hormone replacement therapy significantly increases the risk of thrombosis.

Screening for thrombophilic states (genetic defects in the system of blood coagulation and fibrinolysis) helps to identify patients at risk and make appropriate adjustments in tactics such patients. The study involved 207 patients having had 10 different genetic defects in hemostasis and the data obtained allowed to approach the treatment of patients with new positions.

In the presence of cardiovascular disease and, based on data and hemostasiogram agregatogrammy, patients with endometrial hyperplasia, in addition to hormonal therapy (triptorellin and/or dydrogesterone) administered dipyridamole, which has antiplatelet and vasodilatory action, reducing the ability of platelets to aggregate reduction the risk of thrombosis and improve the quality of life in our cohort of patients surveyed.

Key words: endometrial hyperplasia, metabolic syndrome, thrombosis, genetic defects of hemostasis, triptorellin, dydrogesterone, dipyridamole.

Сведения об авторах

Озолиня Людмила Анатольевна – д-р.мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolinja@yandex.ru

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclapina@mail.ru

Проблема широкой распространенности тромбофилических осложнений в современной гинекологии остается актуальной ввиду возможности наличия у пациенток врожденной или приобретенной тромбофилии. У гинекологических больных венозные тромбозы чаще развиваются в возрасте старше 45 лет, особое значение при этом имеют предрасполагающие факторы (факторы риска): анемия, метаболический синдром (МС), доброкачественные или злокачественные опухоли малого таза, оперативные вмешательства, острая кровопотеря и др. Данный период жизни женщины также характеризуется сложными гормональными изменениями, приводящими к развитию гиперпластических процессов эндометрия (ППЭ), а в некоторых случаях – рака эндометрия. Частота ППЭ среди всех гинекологических заболеваний достигает 23% [3, 4, 10]. Достаточно часто у пациенток с ППЭ имеется МС. Научные изыскания, выполненные в последние десятилетия, доказали зависимость метаболических процессов от содержания в организме стероидных гормонов. В то же время сами стероиды имеют возможность метаболизироваться в разных тканях организма [9]. Немаловажная роль в развитии гиперэстрогении и, следовательно, ППЭ принадлежит нарушениям жирового обмена (НЖО). В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогена путем ароматизации андростендиона, следовательно, накопление эстрогенов в жировой ткани

приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, что может стимулировать развитие ППЭ [1]. Более того, у 70% больных ППЭ склонны к рецидивированию [2, 3].

Наиболее распространенным методом лечения ППЭ является гормональная терапия. Однако при назначении гормонотерапии пациенткам с МС возможны осложнения – развитие тромбозов (чаще венозных) и тромбоемболий [6]. В последние годы все больше работ посвящено генетическим факторам нарушения гемостаза, которые выходят на первый план по изучению причин тромбозов. Частота врожденных тромбофилий у больных с тромбозами, по данным некоторых авторов, достигает 80% [7]. Так, например, у 12% пациенток с венозными тромбозами была выявлена Лейденская мутация (в гене фактора V), 7,5% – мутация в гене протромбина, 52% – мутация в гене фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, которая приводит к гипергомоцистеинемии и изменениям в сосудистой стенке, активно участвующей в процессах свертывания крови [5]. Заслуживает внимания тот факт, что у некоторых больных возможно сочетание врожденной и приобретенной патологии гемостаза.

На сегодняшний день в связи с открытием ряда ранее неизвестных генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, стало возможным объяснение до сих пор не объяснимых случаев тромбофи-

ческих осложнений. Особенностью полиморфных вариантов данных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Тромбозы способны возникнуть при появлении дополнительных условий (факторов, влияющих на гемостаз и кровоток): беременность, прием гормональных препаратов, операция, травма, гиподинамия и т.д. Выяснение этих дополнительных условий помогает эффективно предотвращать развитие заболеваний и их осложнений у носителей измененных генов [11].

В связи с этим основной проблемой данной части современной медицины является выявление маркеров тромбофилий и профилактика сосудистой патологии (тромбозов и тромбоэмболий). Возможно, предрасположенность к тромбозам детерминирована генетически во многих случаях их возникновения, и сегодня с уверенностью можно говорить о наличии генетических дефектов – мутаций и полиморфизмов в генах системы свертывания крови [7]. Скрининг таких дефектов помогает выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения данного контингента больных.

В качестве первичного скрининга было бы целесообразно проводить генетическую диагностику тех дефектов, которые с достаточно высокой частотой обнаруживаются в общей популяции и обуславливают высокий риск развития тромботических осложнений, однако данная рекомендация пока не может быть внедрена в практическое здравоохранение в связи с большими экономическими затратами, поэтому исследования для выявления дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза еще не стали рутинной процедурой в общей схеме обследования больных с ГПЭ. Вместе с тем обследования ограниченного контингента больных должны проводиться, так как полученные результаты расширяют наши познания в этиологии тромбозов, а также дают возможность подойти к решению этой проблемы с новых позиций.

Целью нашего исследования стало выявление частоты встречаемости полиморфизмов, предрасполагающих к тромбофилии у больных гиперплазией эндометрия в сравнении с пациентками, имевшими в анамнезе венозные тромбозы, и пациентками контрольной группы для оптимизации лечения пациенток с ГПЭ.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 207 пациенток, которые были разделены на 3 группы: основную составили 95 женщин, критериями включения в данную группу явились морфологически подтвержденный диагноз ГПЭ с НЖО – 50 пациенток и без него – 45. В группу сравнения была включена 51 пациентка с венозными тромбозами и посттромботической болезнью. Критериями исключения в группу сравнения были тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации. Для контрольной группы мы выбрали 61 женщину без ожирения, закончившую свою репродуктивную функцию и не имеющую в анамнезе ГПЭ, т.е. данные нозологии были критериями исключения в этой группе пациенток.

Исследование носило проспективный характер. Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование. Генотипирование осуществляли с целью выявления полиморфизмов в системе генов F5 (мутация FV Leiden, ген кодирует фактор V), F2 (G20210A, протромбин), MTHFR (C677T, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза), SERPINE1 (4G/5G, ингибитор активатора плазминогена-1), TNBS4 (G1186C, тромбоспондин-4), F7 (G10976A, фактор VII), ITGA2 (C807T, гликопротеин GpIa), ITGB3 (T1565C, аллоантиген P1A2, гликопротеин GpIIIa), а также ACE (I/D, ангиотензинконвертирующий фермент) и VKORC1 (1639G>A, эпоксидредуктаза витамина K).

Источником ДНК для генотипирования были образцы крови, которые собирали в вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и хранили при температуре от -20 до -80°C до выделения ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью наборов реактивов Diatom DNA Prep 200, основанных на использовании гуанидинтиоцианата и Nucleus-сорбента (Isogene

Lab. Ltd., Россия). Выделенную ДНК хранили в морозильной камере при температуре -20°C.

Генотипирование проводили с использованием оригинальных тест-систем, разработанных в Институте биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, основанных на методе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами.

Результаты

Средний возраст обследуемых пациенток колебался от 44 до 67 лет в связи с особенностями выборки, так как в контрольную группу мы включили женщин постменопаузального периода. Нами было выявлено, что в группе сравнения пациентки с ожирением (средний индекс массы тела – 27,7±4,3) встречались достоверно реже, чем в основной группе (средний индекс массы тела – 31,33±12,01).

Поскольку цель нашего исследования – установить значения полиморфизма ряда генов в генезе ГПЭ, было произведено обследование пациенток вышеописанных групп на некоторые полиморфизмы, которые могут быть связаны с тромбофилией.

Носительство мутации FV Leiden (ген фактора V) ассоциировано с высоким риском развития венозных тромбозов. Мы решили выяснить, имеется ли связь между полиморфизмом данного гена и повышенным риском возникновения тромбозов у женщин с ГПЭ. Полученные нами данные (4,21% случаев, все в гетерозиготном состоянии) показали, что пациентки, страдающие ГПЭ, имеют средний возраст более 40 лет и, несмотря на то что мутация FV Leiden чаще проявляется в более молодом возрасте, манифестация патологического процесса возможна, на наш взгляд, и в более поздней возрастной группе, так как может быть спровоцирована рядом факторов, способствующих повышению тромбообразованию, таких как: анемизация пациенток (что нередко при ГПЭ), оперативное лечение, назначение гормональной терапии. Поэтому мы считаем, что необходимо рассматривать данную мутацию, имеющую существенную значимость в генезе тромбозов, как предиктор возможных осложнений у пациенток с ГПЭ, которым планируются инвазивные обследования, оперативное и/или гормональное лечение.

Носительство аллеля А при полиморфизме G20210A гена протромбина (F2) также является одной из наиболее частых причин врожденных тромбофилий. Частота встречаемости патологического А-аллеля в общей популяции составляет 1–4%, а в нашем исследовании он встречался в диапазоне от 2,27 до 4,21%. Полученные нами данные полностью отражают значимость, а также необходимость обратить внимание на меры антитромбогенной защиты при данном виде генного полиморфизма у пациенток с ГПЭ перед началом активного их лечения.

Исследование полиморфизма гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы имеет большое прогностическое значение и позволяет также определить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная нашу работу, мы ставили перед собой задачу выяснить, отличается ли частота встречаемости генотипов у пациенток с ГПЭ, венозными тромбозами от общепопуляционных значений, принимая во внимание то, что носительство мутантного аллеля Т при полиморфизме гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы может оказывать свое влияние, по данным литературы [7], на множество факторов. Как мы и предполагали, у пациенток с венозными тромбозами частота встречаемости гомозиготного мутантного генотипа Т/Т была достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (13,72%), что хорошо согласуется с литературными данными [7]. В то же время мы обнаружили, что у пациенток с ГПЭ данный неблагоприятный генотип встречается не чаще, чем в обычной популяции. Мы также рассчитали отношение рисков возникновения венозных тромбозов, в зависимости от наличия разных аллелей, в общей популяции и у женщин группы контроля. Принимая во внимание полученные результаты, можно заключить, что у пациенток – носителей аллеля Т риск тромбозов увеличивается в 1,8 раза в общей популяции и в 2,1 раза – при наличии

ГПЭ, и это нужно учитывать, приступая к лечению таких больных.

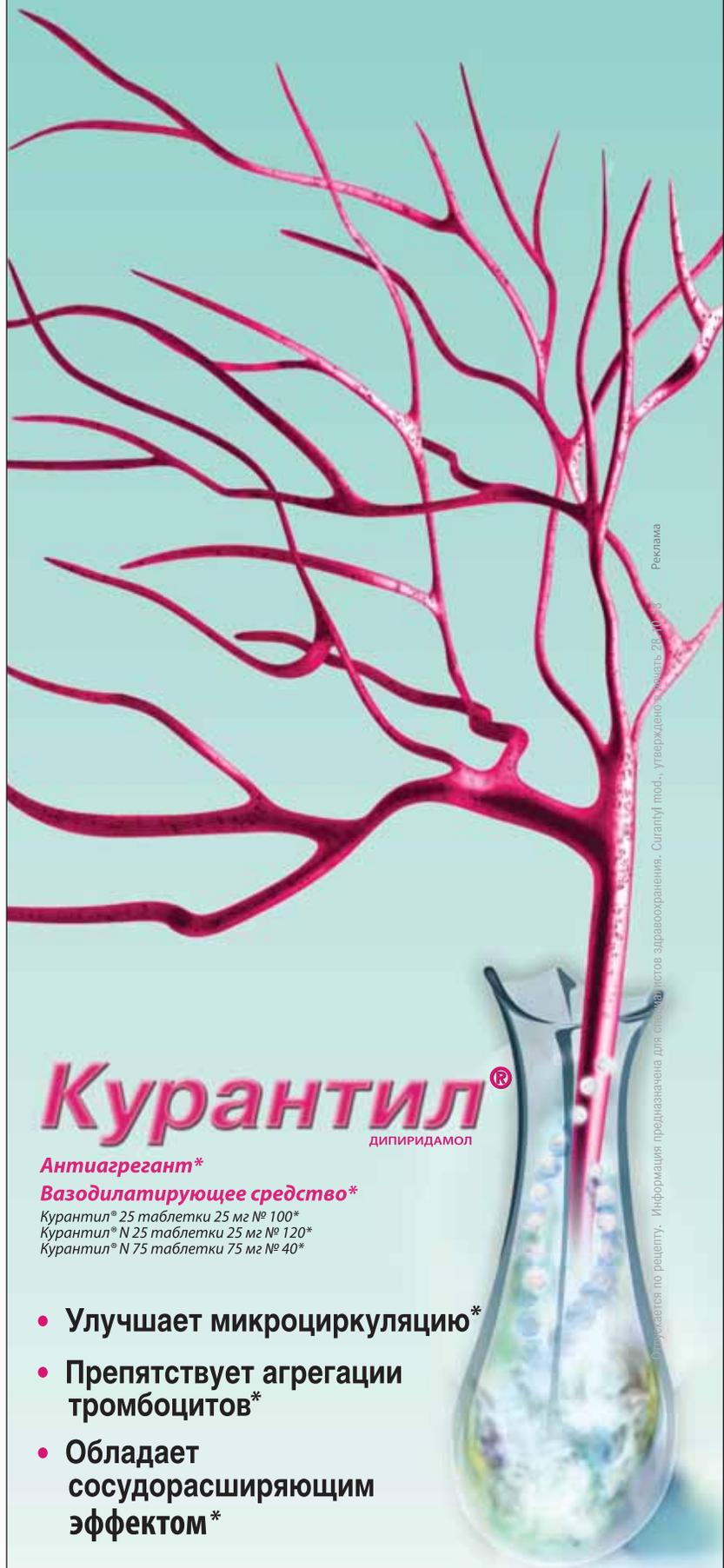
Ген ингибитора активатора плазминогена кодирует белок, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза. Если концентрация PAI-1 в крови повышается, то уменьшается активность противосвертывающей системы фибринолиза, что приводит к повышению риска тромбозов. Для определения риска возникновения тромбозов у пациенток с ГПЭ в зависимости от наличия различных аллелей гена PAI-1 нами было вычислено отношение рисков у носителей разных вариантов гена. По двустороннему критерию Фишера риск развития тромбозов у пациенток с ГПЭ – носителей аллеля 4G в 1,56 раза выше, чем при наличии альтернативного аллеля 5G (отношение шансов 1,56, $df=0,9-2,72$). Этот факт указывает на то, что микрорный 5G-аллель в гомозиготном состоянии у пациенток с ГПЭ не ассоциируется с развитием венозных тромбозов. Также необходимо отметить, что, по многочисленным данным литературы, НЖО увеличивает частоту тромбозов. Кроме того, мутации в гене PAI-1 ассоциированы с предрасположенностью к ожирению [8]. Поэтому, принимая во внимание то, что основную группу исследуемых женщин составляют пациентки как с НЖО, так и без него, при проведении исследования нас заинтересовало, насколько чаще встречается данная мутация у пациенток с НЖО и ГПЭ. Согласно полученным результатам, данная мутация не выявлена достоверно чаще при НЖО у пациенток с ГПЭ. По-видимому, риск венозных тромбозов у данного контингента больных связан с другими генетическими и/или приобретенными факторами (рис. 1, 2).

Наследственные дефекты генов фактора VII и ферментов, участвующих в превращении витамина K, по данным литературы, влияют на частоту как тромбозов, так и кровотечений. Вместе с тем данные варианты генотипов, согласно данным других исследователей, являются более редкими в общей популяции. Результаты нашего исследования не стали исключением.

Данные по гену гликопротеина Ia достоверно не различались во всех группах, следовательно, рассматривать полиморфизм C807T гена GpIa отдельно от других факторов риска для прогнозирования риска венозных тромботических осложнений у пациенток с ГПЭ в качестве прогностического критерия не представляется возможным.

Крайне интересными представляются результаты, полученные у женщин с полиморфизмом G1639A гена VKORC1: с учетом точного двустороннего критерия Фишера риск развития венозных тромбозов у женщин – носителей аллеля A в 2,22 раза выше, чем при наличии альтернативного аллеля G (OR 2,22, $df=1,25-3,96$). Соответственно, при наличии гомозиготного генотипа A/A риск развития венозных тромбозов возрастает. Учитывая имеющийся в ряде случаев риск развития венозных тромбозов у данного контингента больных, необходимо очень ответственно подходить к выбору метода лечения и уже на ранних этапах начинать профилактику сосудистых осложнений.

На этапе обследования и морфологического подтверждения диагноза гиперплазии эндометрия всем пациенткам основной группы было проведено обследование в объеме гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания. При лабораторном подтверждении нарушений в системе гемостаза (гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов) им была назначена профилактическая терапия, способствующая нормализации реологических свойств крови, учитывая тот факт, что инвазивное исследование, как и хирургическое лечение, само по себе может стать провоцирующим фактором развития сосудистой патологии. Помимо неспецифической профилактики повышенного тромбообразования (эластическая компрессия ног, диета, седативная терапия, др.), пациенткам назначали дипиридамол, эффект которого основан на уменьшении агрегации тромбоцитов, улучшении микроциркуляции, торможении избыточного тромбообразования, а также снижении общего периферического сопротивления сосудов. При проведении планового обследования (гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание) за 10 дней до вмешательства назначали дипиридамол в дозе



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 100*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40*

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). При применении препарата в терапевтических дозах побочные эффекты обычно не выражены и носят преходящий характер. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 19.01.12 и 28.03.2012

*Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N 25, Курантил® N 75 от 19.01.2012 и 28.03.2012

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Рис. 1. Полиморфизм в гене PAI-1 у женщин с ГПЭ без НЖО и группы сравнения, %.

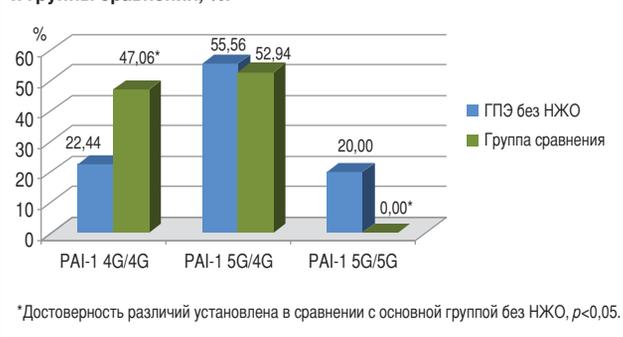
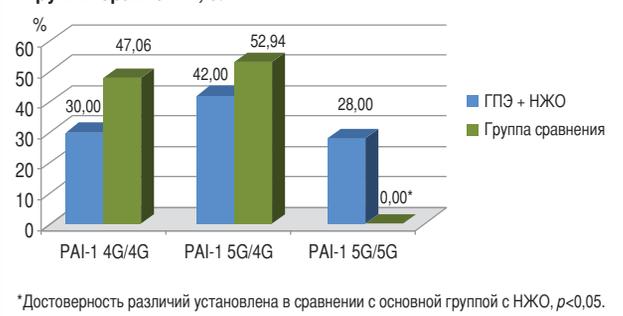


Рис. 2. Полиморфизм в гене PAI-1 у женщин с ГПЭ на фоне НЖО и группы сравнения, %.



по 25–50 мг 3 раза в сутки под контролем коагулограммы и агрегатограммы. Далее применение дипиридамола продолжали со 2-го дня послеоперационного периода еще в течение 2–3 нед. При необходимости, учитывая данные агрегатограммы, курс лечения корректировали. При наличии выраженной гиперкоагуляции по результатам коагулограммы пациенткам проводили терапию препаратами низкомолекулярного гепарина (надропарин 0,3 мл), которые назначали за 12 ч до малой операции и продолжали через 6 ч после ее окончания в течение 7 дней послеоперационного периода в дозе 0,3–0,6 мл/сут, опираясь на мониторинг данных коагулограммы.

При проведении отдельного диагностического выскабливания слизистой матки в экстренном порядке данному контингенту больных дипиридамолом (Курантил®) назначали только в послеоперационном периоде в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 нед (при отсутствии выраженной гиперкоагуляции). При выявлении по данным коагулограммы выраженной гиперкоагуляции этим пациенткам в послеоперационном периоде также назначали низкомолекулярный гепарин (надропарин по 0,3–0,6 мл/сут). После получения результатов гистологического исследования,

свидетельствующих о наличии простой гиперплазии без атипии, пациенткам назначали гормональную терапию препаратом из группы гестагенов (дидрогестерон 20 мг/сут с 5 по 25-й дни цикла на 6 мес), так как данный препарат, по данным инструкции к применению, не вызывает повышенного тромбообразования. При выявлении сложной гиперплазии эндометрия у пациенток пременопавзального периода на первом этапе лечения им назначали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (трипторелин 3,75 мг 1 раз в 4 нед в течение 3–4 мес), который также не провоцирует активацию системы свертывания крови, а на втором этапе лечения переходили на дидрогестерон (по 20 мг/сут) еще на 3–6 мес. Контроль эффективности лечения, включающий ультразвуковое исследование малого таза и аспирационную пайпель-биопсию, осуществляли через 3 и 6 мес от начала гормональной терапии. Необходимо отметить, что эффект от проводимой гормональной терапии имел место у всех пациенток, случаев выраженного побочного действия не отмечено.

Заслуживают внимания также и полученные нами результаты коррекции свертывающей системы крови, которые статистически достоверно свидетельствуют о положительном эффекте от проводимой терапии (см. таблицу).

Комплексный эффект дипиридамола основан на прямом антиагрегантном действии на тромбоциты, вазодилатирующем действии, а также, возможно, и на локальном его влиянии на состояние эндометрия, особенно при наличии сопутствующего хронического воспалительного процесса, так как дипиридамолом является еще и иммуномодулятором. Данные эффекты дипиридамола особенно актуальны при лечении ГПЭ у пациенток с сопутствующей экстрагенитальной патологией (хронические воспалительные заболевания и/или заболевания сердечно-сосудистой системы). Таким образом, можно сделать вывод, что дипиридамолом, широко применяемый в акушерской практике при лечении пациенток с невынашиванием беременности, а также при компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в связи со своими фармакологическими свойствами может быть включен в состав корректирующей гемостаз терапии и у гинекологических больных.

В заключение хотелось бы отметить важное значение генотипирования как способа прогнозирования высокого риска развития венозных тромбозов у пациенток, входящих в группы риска, особенно при назначении им гормональной терапии половыми стероидами. Важно напомнить о необходимости выбора и назначения для данного контингента гинекологических больных гормональных препаратов, не повышающих тромбогенный потенциал, о проведении лечения под контролем состояния системы гемостаза.

Нам представляется, что выявление аллель-ассоциированных заболеваний позволит осуществлять лечение пациенток и профилактику рецидивов с истинных этиопатогенетических позиций, когда отправной точкой выбора

| Показатели системы гемостаза у пациенток с ГПЭ до и после корректирующей гемостаз терапии | | |
|--|------------------------|---------------|
| Параметры гемостаза | Пациентки с ГПЭ (n=55) | |
| | до лечения | после лечения |
| Фибриноген, г/л | 4,82±0,47 | 3,54±0,31* |
| Протромбиновый индекс, % | 83,5±1,23 | 89,5±1,31 |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с | 32,8±2,11 | 42,3±3,42* |
| Растворимые комплексы мономеров фибрина, мин | 6,82±0,54 | 4,11±0,38* |
| Тромбоэластограмма. Время реакции r, с | 300 | 300 |
| Тромбоэластограмма. Время образования сгустка k, с | 90 | 90 |
| Тромбоэластограмма. Максимальная амплитуда ma, мм | 62±8,61 | 51±7,28** |
| Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л | 224,57±21,53 | 201,42±18,64 |
| Функция тромбоцитов, %: | | |
| • аденозиндифосфат | 55,0±0,3 | 40,2±9,2** |
| • адреналин | 54,1±4,8 | 40,3±8,08** |
| *Степень достоверности между обследуемыми группами ($p < 0,01$); **степень достоверности между обследуемыми группами ($p < 0,05$). | | |

лечения и профилактики станут индивидуальными особенностями генома. При проведении нашей работы нам хотелось показать, сколь тонкие механизмы способны влиять на течение и прогнозирование заболевания. Мы надеемся, что в ближайшем будущем станет возможным своевременное выявление групп риска с привлечением данных о генетических особенностях пациентов, что позволит уменьшить риск развития венозных тромботических осложнений. Считаем, что продолжение исследований в данном направлении расширит наши знания и позволит проводить своевременную профилактику рецидивов ГПЭ с помощью правильно подобранной индивидуальной терапии, с учетом влияния генных полиморфизмов.

Литература

1. Выхляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2006.
2. Дедов ИИ, Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9.
3. Дедов ИИ, Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. М.: РАМН, 2003.
4. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мымбаев О.А. Оперативная гинекология. М.: Медицина: Антидор, 2000.
5. Макаров О.В., Озолия Л.А., Керчелаева С.Б. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в гинекологии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 4: 63–71.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской и гинекологической практике. М.: Триада-Х, 2003.
7. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. Рус. мед. журн. 1998; 6 (3): 181–5.
8. Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance. J Thromb Haemost 2005; 3 (8): 1561–8.
9. Diamanti-Kandarakis E, Bergiely A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. Obes Rev 2001; 2: 231–8.
10. Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18 (1): 29–34.
11. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 33.

Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия

Н.А.Шешукова¹, Т.Д.Гуриев¹, А.С.Федотова²

¹Кафедра акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ГБУЗ КДП №121 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

На основании проведенных иммуногистохимических исследований показана роль хронического эндометрита в потенцировании пролиферативной активности эндометрия; определено и обозначено значение хронического воспалительного процесса в эндометрии как самостоятельного фактора, определяющего прогноз заболевания.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, пролиферация, апоптоз.

The role of inflammatory factors in the tumortransformation of the endometrium

N.A.Sbesbukova, T.D.Guriev, A.S.Fedotova

Summary

On the basis of immunohistochemical studies the role of chronic endometritis in the potentiation of the proliferative activity of the endometrium was demonstrated; defined and denoted were the values of the chronic inflammatory process in the endometrium, as an independent factor determining the prognosis of the disease.

Key words: endometrial hyperplasia, chronic endometritis, proliferation, apoptosis.

Сведения об авторах

Шешукова Наталья Алексеевна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dr.Sbesbukova@mail.ru

Гуриев Таймураз Дудавич – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: tdg47@mail.ru

Федотова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ КДП №121 Департамента здравоохранения г. Москвы.

E-mail: Fas80@yandex.ru

В настоящее время продолжают активно изучаться факторы межклеточного взаимодействия в разных областях медицины, что способствует формированию новых взглядов на развитие патологических процессов и механизмы опухолевого роста. Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия по-прежнему вызывает интерес многих специалистов и, прежде всего, акушеров-гинекологов ввиду стабильно высокой частоты и возможности малигнизации.

Одной из причин возникновения ГПЭ является нарушение овуляции и длительное воздействие на ткань эндометрия высоких концентраций эстрогенов. Однако, наряду с гормонами, на процессы, происходящие внутри клеток, влияют факторы роста, цитокины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Среди наиболее важных и изученных для диагностики гиперплазии эндометрия иммуногистохимических маркеров выделяют: маркер пролиферативной активности Ki-67; маркеры апоптоза – сурвивин, Bcl-2; факторы роста – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1); компоненты внеклеточного матрикса – лизилоксидаза (LOX), фибронектин и др.

Результаты исследования

Полученные нами результаты [1–3] иммуногистохимического исследования разных морфологических вариантов ГПЭ показали, что простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии схожи по ряду молекулярно-биологических параметров и характеризуются низкой экспрессией маркера пролиферации Ki-67, VEGF, минимальной и равно-