

© СИВОВА Е. Н., ПАШОВ А. И., БУКРЕЕВ А. В., ФОКИНА А. П.

УДК 618.145-007.61-02-092

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Е. Н. Сивова¹, А. И. Пашов², А. В. Букреев¹, А. П. Фокина³

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства и гинекологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. А. Т. Егорова; ²ФГАОУ ВПО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта Министерства образования и науки РФ, ректор — д. п. н., проф. А. П. Клемешев; кафедра акушерства и гинекологии медицинского института, зав. — д. м. н. А. И. Пашов; ³КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 4, гл. врач — А. П. Фокина.

Резюме. В научном обзоре освещается действие стероидных гормонов, локализация гормональных рецепторов и ангиогенез в нормальном эндометрии, а также в эндометрии с атипией. Рассматривается значение иммуногистохимических маркеров для прогноза клинического течения и исхода атипичной гиперплазии и аденокарциномы эндометрия. Ряд проведенных исследований доказывают, что некоторые маркеры могут являться независимыми прогностическими показателями. Приведенные в научном обзоре данные позволяют рационально подойти к лечению данной категории больных.

Ключевые слова: атипичная гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, трофические факторы.

SOME QUESTIONS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL PROLIFERATIVE PROCESSES

E. N. Sivova¹, A. I. Pachov², A. V. Bukreev¹, A. P. Fokina³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky,

²Immanuel Kant Baltic University, ³Krasnoyarsk Medical Hospital № 4.

Abstract. In the scientific review the action of steroid hormones, hormone receptors localization and angiogenesis in normal endometrium and in the endometrium with atypia is described. The importance of immunohistochemical markers for the prediction of clinical course and outcome of atypical hyperplasia and endometrial adenocarcinoma is discussed. Several studies proved that some markers can be independent prognostic indicators. Listed in the scientific review data allow the rational approach to the treatment of these patients.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma, estrogen receptors, progesterone receptors, trophic factors.

Гиперплазия эндометрия это патологическая неинвазивная пролиферация эндометрия, которая характеризуется образованием желез с выраженной неоднородностью их форм и размеров и неравномерным (нефизиологическим) распределением стромы между ними [12].

Гиперплазия эндометрия, как возможная основа для формирования рака эндометрия, представляет важнейшую медико-социальную проблему и является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, так как занимает высокий удельный вес в гинекологической заболеваемости [3, 8, 13, 15, 20, 22, 29, 30, 32, 37, 39, 42, 44].

В США аденокарцинома эндометрия составляет 6 % от всех диагностированных злокачественных заболеваний среди женщин, и находится на четвертом месте после рака груди, легких и колоректального рака. Это является причиной 3 % смертей от рака у женщин, восьмой по частоте причиной смертности женщин в США. С 2008 года в США увеличилось количество случаев аденокарциномы

эндометрия на 21 %, а количество смертей возросло более, чем на 100 % за последние два десятилетия [20, 42].

По данным зарубежных авторов, в 8-30 % случаев наблюдается трансформация атипичной гиперплазии в рак эндометрия в течение четырех лет [31, 44].

Согласно данным многочисленных исследований, от 3 % до 5 %, страдающих раком эндометрия это женщины до 40 лет, и 70 % из них нерожавшие [9, 38].

По данным многих исследований, внутриматочная неоплазия нередко возникает через ряд морфологических предшественников, в частности эстрогензависимую атипичную гиперплазию эндометрия, аденоматозные полипы, железисто-кистозную гиперплазию в менопаузе, развивающуюся на фоне нейроэндокринных нарушений [10, 19].

Гиперплазия эндометрия определяется как патологический процесс, затрагивающий стромальный и эпителиальный компоненты слизистой оболочки тела матки, проявляющийся увеличением общего числа желез

и различными изменениями фенотипических свойств клеток. На протяжении менструального цикла слизистая оболочка тела матки подвергается морфологическим и гистохимическим изменениям, которые обусловлены циклическими изменениями активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [6, 11].

Эндометрий является высокочувствительной тканью к гормонам, в частности к эстрогенам, прогестерону, в меньшей степени к андрогенам и глюкокортикостероидам. Данные гормоны участвуют в росте, развитии и трансформации эндометрия в течение всего менструального цикла [17].

В результате комплексных исследований была выдвинута и обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах гиперпластических процессов и рака тела матки [1].

Изначально данная теория была предложена для объяснения развития рака эндометрия, но она остается актуальной до настоящего времени и составляет основу исследований разных авторов [6, 7, 20].

Первый (гормонозависимый) патогенетический вариант наблюдается у 60 – 70 % больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия и характеризуется многообразием и глубиной проявлений хронической гиперэстрогении в сочетании с нарушениями жирового и углеводного обмена. Наиболее часто встречается среди женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. При втором (автономном) патогенетическом варианте, отмеченном у 30-40 % больных, эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или вообще отсутствуют, чаще наблюдается у женщин периода постменопаузы [1].

Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток нормального, гиперплазированного или злокачественно измененного эндометрия различными способами [6].

Нормальные эпителиальные клетки органов репродуктивной системы содержат цитоплазматические и ядерные рецепторы для каждого из гормонов [1]. Решающая роль в осуществлении воздействия на ткани-мишени связана не столько с абсолютным содержанием стероидных гормонов, сколько с его рецептивностью, то есть количеством функционально полноценных рецепторов в ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам [4].

В конце 1950 годов впервые ученые сделали вывод о наличии рецепторов в эндометрии, в частности эстрогеновых рецепторов (ER), которые экспериментальным путем открыты лишь 1984 году [17].

Большое количество работ посвящено гормонорецепторным взаимодействиям для уточнения патогенеза гиперпластических процессов эндометрия [4, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 18, 25, 31, 33, 43].

Исследования, проведенные Hong-bing Cai (2008) при изучении экспрессии ER в канцерогенном эндометрии, показывают, что экспрессия ERa при атипической гиперплазии и аденокарциноме эндометрия не имеет значимых различий, от простой и комплексной гиперплазии эндометрия. Процент ERb был значительно ниже при атипической гиперплазии и аденокарциноме эндометрия по сравнению

с простой и комплексной гиперплазией эндометрия. Уровень ERb при атипической гиперплазии и аденокарциноме эндометрия был также сравнительно ниже, чем в рядом расположенной ткани эндометрия. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что снижение уровня ERb повышает риск инвазии и играет важную роль в распространности и развитии аденокарциномы эндометрия [25].

При изучении экспрессии ER и прогестероновых (PR) в эндометриальных полипах и эндометрии у женщин в перименопаузе отмечено, что экспрессия ER в полипах была выше, тогда как экспрессия PR была ниже, чем в рядом расположенной ткани эндометрия. Тем самым, можно сделать вывод, что патологическая экспрессия рецепторов способствует формированию полипов в эндометрии [24, 34].

Существует мнение, что в основе патогенеза гиперпластических процессов эндометрия лежат нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации. Известно, что эстрогены стимулируют продукцию факторов роста, кроме того, факторы роста способны имитировать многие эффекты эстрогенов [7, 13, 14, 15, 18, 25, 30, 34, 45].

Трофические факторы (гормоны, эндорфины и другие химические соединения, влияющие на метаболизм клетки) – это вещества, обеспечивающие рост, развитие и функционирование систем организма, в том числе и эндометрия. К числу наиболее сильных стимуляторов клеточного деления относят следующие факторы роста: эпидермальный (EGFR), инсулиноподобный (IGFR), эндотелиальный (VEGF), трансформирующий (TGFR) [12, 16, 28, 41].

N. Philips et al. (2009) исследовали действие эстрогенов, прогестерона, комбинации эстрогенов и прогестерона, а так же тамоксифена на нормальные и раковые эндометриальные клетки относительно экспрессии TGFR, EGFR, и матриксной металлопротеиназы 1 (ММР 1). Выявили, что эстрогены и прогестерон аналогичным образом стимулируют экспрессию ростовых факторов и ММР 1 в нормальных клетках эндометрия, тогда как прогестерон потенцирует эффекты эстрогенов в раковых клетках. Поэтому в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ), особенно в комбинации, эти гормоны неблагоприятно влияют на нормальные клетки и способствуют канцерогенезу. Тамоксифен подавляет экспрессию ММР 1 в нормальных и раковых клетках, хотя при длительном воздействии на нормальные клетки значительных изменений в экспрессии ростовых факторов не было отмечено [36].

EGFR является основным фактором, который стимулирует патологический рост клеток, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает митотическую активность эндометриальных клеток [8, 14].

По некоторым данным, развитие гиперплазии эндометрия у большинства женщин происходит в присутствии EGFR, однако его уровень в плазме крови значительно ниже, чем при аденокарциноме эндометрия [8, 13, 14].

G. E. Konecny et al. (2008) исследовали экспрессию EGFR и определение HER-2/neu при II типе аденокарциномы эндометрия в сравнении с I патогенетическим вариантом.

После оценки результатов 279 пациентов отметили, что экспрессия EGFR была значимо ниже при II типе по сравнению с I типом аденокарциномы эндометрия (34 % - 46 %, $P=0,041$) [27].

Известно, что генные мутации и избыточная экспрессия различных онкогенов, а так же регуляторы клеточного цикла имеют большое значение в развитии опухолевого процесса. Оценивая экспрессию HER-2/neu и EGFR среди больных аденокарциномой эндометрия, I.B. Engelsen et al. (2008) отметили, что высокий уровень амплификации HER-2/neu и экспрессии EGFR встречается редко при аденокарциноме эндометрия. Однако патологическая экспрессия HER-2/neu является проявлением аденокарциномы эндометрия агрессивного течения, высокой пролиферативной активности и неблагоприятного прогноза заболевания [21].

Особое внимание исследователи уделяют изучению молекулярных механизмов инвазии аденокарциномы эндометрия. Одним из маркеров различных фибропластических заболеваний является S100A4, известный как FSP1, который находится под регуляцией TGF- β 1. В своем исследовании R. Xie, (2009) показал, что увеличение экспрессии S100A4 соотносится со стадией аденокарциномы эндометрия. TGF- β 1 стимулирует раковые клетки к миграции и инвазии, что отражает увеличение экспрессии S100A4 [45].

P. Xuebing et al. (2011) выявил, что в формировании эндометриальных полипов большое значение имеют TGFR и VGFR. Исследовав материал у женщин, в пременопаузальном периоде с эндометриальными полипами установил, что экспрессия TGFR и VGFR в полипах выше, чем в рядом расположенной нормальной ткани эндометрия. Так же отметил корреляцию между экспрессией к стероидным рецепторам и TGFR, VGFR [46].

Одним из актуальных направлений для изучения является ангиогенез, так как играет важную роль не только в развитии неопластического процесса, но и в нормальном менструальном цикле. Предметом специального изучения являются VGFR, ангиопротейн 1 (Ang-1), Ang-2, Tie2, CD34 CD105. M. Saito (2007) установил, что экспрессия VGFR и Tie2 выше в клетках аденокарциномы эндометрия, чем в нормальных, а экспрессия Ang-1 и Ang-2 значительно выше в клетках нормального эндометрия по сравнению с клетками аденокарциномы. А индекс CD105/CD34 более высокий при аденокарциноме эндометрия [40].

При изучении экспрессии VEGF отмечено, что экспрессия VEGF значительно выше при аденокарциноме и гиперплазии эндометрия, чем в пролиферативном эндометрии, в то время, как различий между значениями при атипической и гиперплазией эндометрия выявлено не было. Хотя эти данные не коррелируют с другими маркерами ангиогенеза. Вместе с тем остается открытым вопрос об увеличении экспрессии VEGF в гиперпластическом эндометрии относительно нормального пролиферативного эндометрия. Установлено, что избыточная экспрессия маркеров ангиогенеза коррелирует со стадией, развитием и исходом пролиферативных процессов эндометрия. Перспективным является поиск специфических маркеров, которые

бы помогали в определении подхода к лечению и оценки его эффективности при аденокарциноме эндометрия [20, 23].

IGFR относится к одним из ключевых факторов онкогенеза, развития заболевания, метастазирования, основным источником которого в организме человека является печень. В настоящее время в литературе существует понятие системы IGFR, в которую входят сами факторы IGF-1, IGF-2, инсулин; их рецепторы (IGF-1R, IGF-2R) и инсулиновые рецепторы (IR); семь высокоаффинных связанных протеинов (IGFBP 1-7); и несколько связывающих протеинов, называемые IRS, которые синтезируются в большинстве тканей организма [2, 8, 14, 26, 29, 35].

По данным исследования Y-J. Liang (2011), увеличение уровня экспрессии IGFR-1, IGFR-2, IGF-1R при АГЭ может служить ранним сигналом развития аденокарциномы эндометрия [29].

Таким образом, проблема гиперплазии эндометрия до настоящего времени остается предметом пристального интереса ученых и врачей, а данные, проводимые многими исследователями, противоречивы. Результаты многочисленных исследований, проведенных в мире, свидетельствует о том, что существует множество иммуногистохимических маркеров, которые позволяют прогнозировать течение, исход заболевания. Однако в литературе нет единого мнения об их прогностической роли, именно поэтому имеется необходимость пристального изучения данной проблемы.

Литература

1. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 542 с.
2. Бочкарева Н. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Чернышова А. Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 86-93.
3. Гребенникова Э. К., Цхай В. Б., Медведева Н. Н. Конституциональные особенности женщин с гиперпластическими заболеваниями матки // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — № 4. — С. 37-40.
4. Доброхотова Ю. Э. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 52-57.
5. Ильясова Н. А., Бурлев В. А., Саркисов С. Э. Гиперплазия эндометрия: индекс пролиферативной активности и экспрессия рецепторов и их субтипов к эстрогенам и прогестерону // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 5. — С. 15-22.
6. Кузнецова И. В., Тихоновская И. В. Лечение и профилактика дисфункциональных маточных кровотечений в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 64-71.
7. Лысенко О. В. Классификация и гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия // Охрана материнства и детства. — 2008. — № 2. — С. 100-115.

8. Лысенко О. В., Занько С. Н. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия (литературный обзор) // Охрана материнства и детства. — 2007. — № 2. — С. 51-57.
9. Новикова Е. Г., Чулкова О. В., Филатова Ю. В. Функционально-щадящее лечение начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 4. — С. 80-83.
10. Пашов А. И., Цхай В. Б., Дыхно Ю. А. Проллиферативные процессы эндометрия: патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика. — Новосибирск: Наука, 2013. — 260 с.
11. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — 3-е изд., доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 784 с.
12. Табакман Ю. Ю. Рак эндометрия: руководство для врачей. — М.: Практическая медицина, 2009. — 172 с.
13. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Бочкарева Н. В. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 37. — С. 79-84.
14. Шахламова М. Н., Исаева Э. А., Панкратов В. В. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 76-84.
15. Шешукова Н. А., Макаров О. И., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 16-21.
16. Шуршалина А. В., Силантьева Е. С. Возможности трофотропных воздействий на эндометрий (обзор литературы) // Гинекология. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 50-52.
17. Bender D., Buekers T., Leslie K. K. Hormones and receptors in endometrial cancer // Proceedings in Obstetrics and Gynecology. — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 1-25.
18. Chakravarty D., Srinivasan R., Ghosh S., Gopalan S., Rajwanshi A., Majumdar S. Estrogen receptor beta 1 and beta 2 /betacx isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2007. — Vol. 17, № 4. — P. 905-913.
19. Costa-Paiva L., Godoy C. E., Antunes A., Caseiro J. D., Arthuso M., Pinto-Neto A. M. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics // Menopause. — 2011. — Vol. 18, № 12. — P. 1278-1282.
20. Craig A. M., Hou J. Y., Goldberg G. L., Kuo D. YS. Angiogenesis and its modulation in the pathophysiology and treatment of endometrial carcinoma // Oncol. Rev. — 2011. — Vol. 5. — P. 43-48.
21. Engelsen I. B., Stefansson I. M., Beroukheim R., Sellers W.R., Meyerson M., Akslen LA., Salvesen HB. HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas // Int. J. Oncol. — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 307-316.
22. Epplein M., Reed S. D., Voigt L. F., Newton K. M., Holt V. L., Weiss N. S. Risk of complex and atypical hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history // Am. J. Epidemiol. — 2008. — Vol. 168, № 6. — P. 563-570.
23. Erdem O., Erdem M., Erdem A., Memis L., Akyol G. Expression of vascular endometrial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcin // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2007. — Vol. 17, № 6. — P. 1327-1332.
24. Gul A., Ugur M., Iskender C., Zulfikaroglu E., Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — Vol. 281, № 3. — P. 479-483.
25. Huang G. S., Arend R. C., Goldberg G. L. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 200, № 4. — P. 457.e1-457.e5.
26. King E. R., Wong K-K. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy // Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. — 2012. — Vol. 7, № 1. — P. 14-30.
27. Konecny G. E., Santos L., Winterhoff B., Hatmal M., Keeney GL., Mariani A., Jones M., Neuper C., Thomas B., Muderspach L., Riehle D., Wang HJ., Dowdy S., Podratz KC., Press MF. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer // Br. J. Cancer. — 2009. — Vol. 100, № 1. — P. 89-95.
28. Lecanda J., Parekh T. V., Gama P., Lin K., Liarski V., Uretsky S., Mittal K., Gold L. I. Transforming growth factor-beta, estrogen, and progesterone converge on the regulation of p27kip1 in normal and malignant endometrium // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67, № 3. — P. 1007-1018.
29. Liang Y. L., Hao Q., Zhang H-M. Wu YZ., Wang JD. Insulin-like growth factors in endometrioid adenocarcinoma: Correlation with clinico-pathological features and estrogen receptor expression // BMC Cancer. — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 262-273.
30. Linkov F., Edwards R., Balk J., Yurkovetsky Z., Stadterman B., Lokshin A., Taioli E. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors // Eur. J. Cancer. — 2008. — Vol. 44, № 12. — P. 1632-1644.
31. MacLaughlan S. D. Endometrial expression of Cyr 61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 110, № 1. — P. 146-154.
32. Pashov A. I., Tshay V. B., Lonouchene S. V. The combined GnRh-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study // Gynecological Endocrinology. — 2012. — № 2. — P. 1-3.
33. Paul M., Cholewa K., Mazurek U., Witek A., Wilczok T. Estrogen receptor B6 (ERb6) isoform in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // Medical university of Silensia in Katowice. — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 211-218.
34. Peng X., Li T., Xia E., Xia C., Liu Y., Yu D. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women // J. Obstet. Gynaecol. — 2009. — Vol. 29, № 4. — P. 340-346.

35. Pengchong H., Tao H. Expression of IGF-1R, VEGF-C and D2-40 and their correlation with lymph node metastasis in endometrial adenocarcinoma // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 660-664.

36. Philips N., Tahir M., Stellatella J., Stephan K., Givant J., Zhou L., Costa A., Taw M. Differential regulation of growth factors and matrix Metalloproteinase-1 by estrogen, progesterone, and tamoxifen in normal and cancerous endometrial cells // *J. Cancer Mol.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 169-173.

37. Qvigstad E., Lieng M. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia: A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2011. – Vol. 2011, № 5. – P.1-5.

38. Reed S. D., Newton K. M., Clinton W. L., Weiss N. S. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 6. – P. 678.e1-678.e6.

39. Reed S. D., Voigt L., Newton K. M., Garcia R.H., Allison H. K., Epplein M., Jordan D., Swisher E., Weiss N. S. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 655-662.

40. Saito M., Sato Y., Wakanabe J., Kuramoto H., Kaba S., Fukuda T. Angiogenic factors in normal endometrium and endometrial adenocarcinoma // *Pathol. Int.* – 2007. – Vol. 57, № 3. – P. 140-147.

41. Seoane J. Escaping from the TGF β anti-proliferative control // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 2148-2156.

42. Sorosky J. I. Endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 2 (P.1). – P. 383-397.

43. Tu B. B., Lin S. L., Yan S. Y., Wanq Z. Y., Sun Q. Y. Qiao J. ER-a36, a novel variant of estrogen receptor a, is involved in EGFR-related cancerogenesis in endometrial cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 3. – P. 227e1-227e6.

44. Varma R. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia – a long-term follow-up study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 139. – P.169-175.

45. Xie R., Schlumbrecht M. P., Shipley G. L., Xie S., Bassett RH Jr., Broaddus RR. S100A4 mediates endometrial cancer invasion and is a target of TGF- β 1 signaling // *Laboratory Investigation.* – 2009. – Vol. 89, № 8. – P. 937-947.

46. Xuebing P., TinChiu L., Enlan X., Jing L., Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endometrial growth factor-beta1? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 198-203.

References

1. Bokhman, Ya.V. Guide on oncogynecology. – SPb.: Folio, 2002. – 542p.

2. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Insulin growth factor and their connective binding proteins in the pathogenesis of endometrial cancer // *Siberian Journal of Oncology.* – 2008. – № 3. – P. 86-93.

3. Grebennikova E.K., Tskhai V.B., Medvedeva N.N. Constitutional features of women with hyperplastic diseases of the uterus // *Siberian Medical Review.* – 2012. – № 4. – P. 37-40.

4. Dobrokhotova Yu. E. Status of the receptor apparatus of the endometrium and estrogen metabolism in endometrial hyperplasia in the late reproductive period // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 52-57.

5. Ilyasova N.A., Burlev V.A., Sarkisov S.E. Endometrial hyperplasia: an index of proliferative activity and expression of receptors and their subtypes to estrogen and progesterone // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* – 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 15-22.

6. Kuznetsova I.V., Tikhonovskaya I.V. Treatment and prevention of dysfunctional uterine bleeding in late reproductive period and perimenopause // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 64-71.

7. Lysenko O.V. Classification and hormonal therapy of endometrial hyperplastic processes // *Maternity and Childhood Protection.* – 2008. – № 2. – P. 100-115.

8. Lysenko O.V., Zan'ko S.N. Pathogenesis of endometrial hyperplastic processes (Literature Review) // *Maternity and Childhood Protection.* – 2007. – № 2. – P. 51-57

9. Novikova E.G., Chulkova O.V., Filatova Yu.V. Functional-sparing treatment of primary endometrial cancer in women of reproductive age // *Bulletin of RCRC named after Blokhin RAMS.* – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 80-83.

10. Pashov A.I., Tskhai V.B., Dykhno Yu.A. Endometrial proliferative processes: pathogenesis, prognosis, early diagnosis. – Novosibirsk: Nauka, 2013. – 260 p.

11. Guide to the endocrine gynecology / Ed. E. M. Vikhlyayeva. – 3rd ed., revised. – M.: Medical Information Agency, 2006. – 784 p.

12. Tabakman Yu. Yu. Endometrial cancer: a guide for physicians. – M.: Practical Medicine, 2009. – 172 p.

13. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V. Immunohistochemical criteria for prediction of endometrial cancer // *Siberian Journal of Oncology.* – 2010. – № 37. – P. 79-84.

14. Shahlamova M.N., Isaeva E.A., Pankratov V.V. Etiology and pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopause // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* – 2011. – Vol. 10, № 4. – P. 76-84.

15. Sheshukova N.A., Makarov O.I., Fomina M.N. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, clinica, diagnosis, treatment // *Obstetrics and Gynecology.* – 2011. – № 4. – P. 16-21.

16. Shurshalina A.V., Silant'eva E.S. Possibilities of trophotropic effects on endometriopathy (review) // *Gynecology.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 50-52.

17. Bender D., Buekers T., Leslie K. K. Hormones and receptors in endometrial cancer // *Proceedings in Obstetrics and Gynecology.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 1-25.

18. Chakravarty D., Srinivasan R., Ghosh S., Gopalan S., Rajwanshi A., Majumdar S. Estrogen receptor beta 1 and beta 2 /betacx isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 905-913.

19. Costa-Paiva L., Godoy C. E., Antunes A., Caseiro J. D., Arthuso M., Pinto-Neto A. M. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 1278-1282.

20. Craig A. M., Hou J. Y., Goldberg G. L., Kuo D. Y.S. Angiogenesis and its modulation in the pathophysiology and treatment of endometrial carcinoma // *Oncol. Rev.* – 2011. – Vol. 5. – P. 43-48.

21. Engelsen I. B., Stefansson I. M., Beroukheim R., Sellers W.R., Meyerson M., Akslen LA., Salvesen HB. HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 307-316.
22. Epplein M., Reed S. D., Voigt L. F., Newton K. M., Holt V. L., Weiss N. S. Risk of complex and atypical hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168, № 6. – P. 563-570.
23. Erdem O., Erdem M., Erdem A., Memis L., Akyol G. Expression of vascular endometrial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcin // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 1327-1332.
24. Gul A., Ugur M., Iskender C., Zulfikaroglu E., Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 281, № 3. – P. 479-483.
25. Huang G. S., Arend R. C., Goldberg G. L. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 4. – P. 457.e1-457.e5.
26. King E. R., Wong K-K. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 14-30.
27. Konecny G. E., Santos L., Winterhoff B., Hatmal M., Keeney GL., Mariani A., Jones M., Neuper C., Thomas B., Muderspach L., Riehle D., Wang HJ., Dowdy S., Podratz KC., Press MF. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100, № 1. – P. 89-95.
28. Lecanda J., Parekh T. V., Gama P., Lin K., Liarski V., Uretsky S., Mittal K., Gold L. I. Transforming growth factor-beta, estrogen, and progesterone converge on the regulation of p27kip1 in normal and malignant endometrium // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 3. – P. 1007-1018.
29. Liang Y. L., Hao Q., Zhang H-M. Wu YZ., Wang JD. Insulin-like growth factors in endometrioid adenocarcinoma: Correlation with clinico-pathological features and estrogen receptor expression // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 262-273.
30. Linkov F., Edwards R., Balk J., Yurkovetsky Z., Stadterman B., Lokshin A., Taioli E. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 44, № 12. – P. 1632-1644.
31. MacLaughlan S. D. Endometrial expression of Cyr 61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 110, № 1. – P. 146-154.
32. Pashov A. I., Tshay V. B., Lonouchene S. V. The combined GnRh-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study // *Gynecological Endocrinology.* – 2012. – № 2. – P. 1-3.
33. Paul M., Cholewa K., Mazurek U., Witek A., Wilczok T. Estrogen receptor B6 (ERb6) isoform in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // *Medical university of Silensia in Katowice.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 211-218.
34. Peng X., Li T., Xia E., Xia C., Liu Y., Yu D. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 340-346.
35. Pengchong H., Tao H. Expression of IGF-1R, VEGF-C and D2-40 and their correlation with lymph node metastasis in endometrial adenocarcinoma // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 660-664.
36. Philips N., Tahir M., Stellatella J., Stephan K., Givant J., Zhou L., Costa A., Taw M. Differential regulation of growth factors and matrix Metalloproteinase-1 by estrogen, progesterone, and tamoxifen in normal and cancerous endometrial cells // *J. Cancer Mol.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 169-173.
37. Qvigstad E., Lieng M. Surgical Treatment of Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia: A Trend Shift from Laparotomy to Laparoscopy // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2011. – Vol. 2011, № 5. – P. 1-5.
38. Reed S. D., Newton K. M., Clinton W. L., Weiss N. S. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 6. – P. 678.e1-678.e6.
39. Reed S. D., Voigt L., Newton K. M., Garcia R.H., Allison H. K., Epplein M., Jordan D., Swisher E., Weiss N. S. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 655-662.
40. Saito M., Sato Y., Wakanabe J., Kuramoto H., Kaba S., Fukuda T. Angiogenic factors in normal endometrium and endometrial adenocarcinoma // *Pathol. Int.* – 2007. – Vol. 57, № 3. – P. 140-147.
41. Seoane J. Escaping from the TGFb anti-proliferative control // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 2148-2156.
42. Sorosky J. I. Endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 2 (P.1). – P. 383-397.
43. Tu B. B., Lin S. L., Yan S. Y., Wang Z. Y., Sun Q. Y. Qiao J. ER-a36, a novel variant of estrogen receptor a, is involved in EGFR-related cancerogenesis in endometrial cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 3. – P. 227e1-227e6.
44. Varma R. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia – a long-term follow-up study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 139. – P. 169-175.
45. Xie R., Schlumbrecht M. P., Shipley G. L., Xie S., Bassett RH Jr., Broaddus RR. S100A4 mediates endometrial cancer invasion and is a target of TGF-b1 signaling // *Laboratory Investigation.* – 2009. – Vol. 89, № 8. – P. 937-947.
46. Xuebing P., TinChiu L., Enlan X., Jing L., Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endometrial growth factor-beta1? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 198-203.

Сведения об авторах

Сивова Евгения Николаевна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2605839; e-mail: janesivova@gmail.com.

Пашов Александр Иванович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института, ФГАОУ ВПО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта Минобрнауки РФ.

Адрес: 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, г. 14; тел. 8(4012)461530; e-mail: pachov@mail.ru

Бухреев Артем Владимирович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2224053; e-mail: artembukreev@inbox.com.

Фокина Альбина Павловна – главный врач, КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 4.

Адрес: 660094, г. Красноярск, ул. Кутузова, г 71; тел. 8(391)2607423; e-mail: kmuzgb4@mail.ru.

Authors

Sivova Evgeniya Nikolaevna – Post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2605839; e-mail: janesivova@gmail.com.

Pashov Alexander Ivanovich – Dr. Med. Sc., the Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Institute, Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Address: 14, A. Nevskiy Str., Kaliningrad, Russia, 236041; Phone: 8(4012)461530; e-mail: pachov@mail.ru.

Bukreev Artem Vladimirovich - Post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2224053; e-mail: artembukreev@inbox.com.

Fokina Albina Pavlovna – Head Physician of KGBUZ Krasnoyarsk Medical Hospital № 4.

Address: 71, Kutuzov Str., Krasnoyarsk, Russia, 660094; Phone: 8(391)2607423; e-mail: kmuzgb4@mail.ru.

© ШТОХ Е. А., ЦХАЙ В. Б.

УДК 618.14 – 006.36 – 092

МИОМА МАТКИ. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ФАКТОРАХ РИСКА

Е. А. Штох, В. Б. Цхай

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра перинатологии,
акушерства и гинекологии, зав. – д. м. н., проф. В. Б. Цхай.

Резюме. Данный обзор дает представление о причинах возникновения и патогенезе развития одного из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин – лейомиоме матки. Рост данной патологии среди женщин репродуктивного возраста настораживает врачей акушеров-гинекологов и заставляет их задуматься о целесообразности правильного выбора и своевременного лечения этих пациенток для сохранения их репродуктивной функции.

Ключевые слова: лейомиома матки, факторы риска, патогенез, репродуктивная функция.

UTERINE MYOMA. MODERN VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND RISK FACTORS

E. A. Schtoh, V. B. Tskhay

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. This literature review gives an idea about the causes and pathogenesis of the most common gynecological diseases in women - uterine leiomyoma. The growth of this pathology among women of reproductive age alarms the obstetrician-gynecologists and makes them think about the appropriateness of the correct choice and timely treatment of these patients to retain their reproductive function.

Key words: uterine leiomyoma, risk factors, pathogenesis, reproductive function.

Лейомиома матки является одним из самых распространенных заболеваний у женщин, которое в структуре гинекологических заболеваний занимает одно из первых мест [16]. Статистика свидетельствует, что распространенность миомы матки составляет 12-25% от всех гинекологических заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте [10,32]. В последние годы отмечается рост частоты данной патологии среди молодых женщин репродуктивного возраста. По данным Е.М. Вихляевой [4], миома матки чаще всего выявляется в возрасте – после 32 лет. У женщин моложе 20 – 30 лет миома матки встречается в 0,9 – 1,5% случаев [17]. Существует мнение, что эпидемиология миомы матки, основанная только на данных клинических исследований,

недостоверна. Дополнительные данные, включая посмертные патологоанатомические исследования, свидетельствуют о том, что истинная распространенность этой патологии достигает 77% [10,27,25].

Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссии. По мнению многих авторов, они имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [4,3,18,38].

Предрасполагающими к развитию миомы матки факторами следует считать: возраст 40-50 лет; инструментальные вмешательства на матке (аборты, диагностические выскабливания); хронические воспалительные заболевания половой сферы; гинекологические заболевания, вызывающие или являющиеся следствием гормонального дисбаланса