

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Сборник статей, приуроченный к ESMO. Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М., 2001. с. 4—9.
2. Горбунова В.А., Топчиева С.В., Блюменберг А.Г. Опыт применения Митотакса в комбинации с цисплатином в качестве химиотерапии I линии у больных распространенным раком яичников. Рус мед журн 2004;12(19):1094—6.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников. Рус мед журн 2002;10(24—168):1095—102.
4. Кидралиев Р.Р., Адамян Л.В., Жордания К.И. и др. Лизофосфатидиловая кислота как биомаркер рака яичника. Опух жен репродукт сист 2007;(1—2): 80—4.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005. с. 276.
6. Чекалова М.А., Поддубная И.В., Мазырко М.А., Сеницина М.Е. Место УЗТ при планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Совр онкол 2007;9(1):66—70.
7. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д: РостГМУ, 2002. с. 5—6.
8. Голотина Л.Ю. Современные подходы к диагностике и совершенствованию методов лечения рака яичников. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
9. Степура Л.А. Внутривнутрибрюшинная неoadьювантная химиоиммунотерапия в комплексном лечении асцитных форм рака яичников III—IV стадии. В сб. докладов Юбилейной конференции «50 лет онкологической службе Республики Адыгея». Майкоп, 1997. с. 86.
10. Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M. et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1978;62:1—11.
11. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. Semin Oncol 1998;(25):356—60.
12. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неoadьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против». Акт вопр клин онкол 2003;5(1):11—7.
13. Aletti G.D., Dowdy S.C., Pordatz K.S., Cliby W.A. Analysis of factors impacting operability in stage IV ovarian cancer: rationale use of a triage system. Gynaecol Oncol 2007;105(1):84—9.
14. Tingulstad S., Skjeldestad F.E., Halvorsen T.B. et al. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Obstet Gynaecol 2003;101(5):885—91.
15. Wu M., Shen K., Lang J. et al. Treatment and prognosis factor for stage IV epithelial ovarian cancer. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000;35(4):2000—3.
16. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999;10(1):87—92.

Лечение опухолей репродуктивной системы

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМОЙ МАТКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов
 ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

ASSESSMENT OF RISK FOR CANCER OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH ITS HYPERPLASTIC PROCESSES AND UTERINE MYOMA IN DIFFERENT AGE GROUPS

N.V. Bochkareva, L.A. Kolomiyets, I.V. Kondakova, A.B. Muntyan, S.L. Stukanov

Research Institute of Oncology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Based on clinical data, case histories, ultrasound studies, hormonal status, steroid hormone receptor levels, and estrogen metabolic enzyme activities, which are of the greatest informative value, the authors have determined a regression function for assessing a risk for endometrial cancer (EC) in patients with endometrial hyperplastic processes and calculating an individual risk. The application of this model could make an objective assessment of EC progress in these patients and use a treatment option on an individual basis. In patients with endometrial hyperplasia, the sensitivity of the EC risk prediction model was 87.5%; its specificity was 90%; these were 80 and 85.7 in the perimenopause and 92 and 83% in the postmenopause, respectively. For patients with endometrial hyperplasia concurrent with uterine myoma, these indices were 87 and 85%, respectively.

The mathematical model makes it possible to objectively assess the risk of EC in patient with endometrial hyperplasia in different age groups, to make up increased cancer risk groups, and to plan an individual treatment option, by taking into account both the traditional indicators and the specific features of estrogen reception and metabolism.

Key words: estrogen receptors, endometrial hyperplasia, hormonal status, endometrial cancer

Введение

Оценка риска развития рака эндометрия (РЭ) необходима для своевременного его выявления у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Современная классификация гиперпластических процессов эндометрия позволяет лишь в некоторой степени определить риск развития РЭ и в каждом конкретном случае оценка этого риска представляет определенную сложность. Чаще всего оценка риска развития РЭ у больных с пролиферативными процессами эндометрия проводится без учета возрастной категории, а также сочетания с миомой матки.

В настоящее время отмечается увеличение удельного веса гиперпластических процессов, миомы матки и РЭ в репродуктивном и перименопаузальном возрастных периодах [1—4]. Остается много нерешенных вопросов в плане ранней диагностики, формирования группы повышенного онкологического риска при сочетанной патологии эндо- и миометрия с учетом возрастного периода, что имеет не только научное, но и практическое значение. Значительная распространенность гиперпластических процессов и миомы матки, общность некоторых аспектов патогенеза этих заболеваний и трудности диагностики РЭ на фоне миомы матки [5, 6] определили актуальность настоящего исследования. Наряду с оценкой традиционных факторов, предопределяющих риск злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия, впервые дан анализ активности ферментов метаболизма эстрогенов, роль которых в патогенезе РЭ несомненна [7].

Материалы и методы

Разработана математическая модель для оценки риска развития РЭ среди больных с гиперпластическими процессами эндометрия различных возрастных периодов с учетом комплексной оценки анамнестических, клинических, морфологических данных, результатов определения показателей гормонального статуса, рецепторов стероидных гормонов и активности ферментов метаболизма эстрогенов у 184 обследованных больных в возрасте от 33 до 70 лет. Для разработки использовались следующие параметры: возрастной период — репродуктивный, пери-, постменопаузальный, согласно определению ВОЗ (1990), дополненному Международным обществом по изучению менопаузы (1999) [8]; данные акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе, регулярность менструального цикла,

число беременностей, родов и аборт в анамнезе, возраст естественной менопаузы, продолжительность менопаузы); генитальная (наличие доброкачественных образований и кист яичников, миомы матки) и экстрагенитальная (наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гипертонической болезни, патологии щитовидной железы, хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей или малого таза, избыточной массы тела или ожирения с подсчетом индекса массы тела — ИМТ по стандартной методике) патологии; уровень половых стероидных гормонов (эстрогена, эстрадиола и прогестерона) и глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) в сыворотке крови, индекс свободных эстрогенов; уровень рецепторов стероидных гормонов в эндометрии; активность ферментов метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероидсульфатазы, суммарная активность 2/4-эстроген-гидроксилаз, катехол-О-метилтрансферазы — КОМТ и глутатион-S-трансферазы) в эндометрии. При построении регрессионной модели было проанализировано 55 признаков. Удельный вес пациенток разных возрастных периодов с учетом морфологической картины эндометрия и доли больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия представлен в таблице.

При построении модели для оценки риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, сочетающимися с миомой матки, кроме клинико-анамнестических, гормональных параметров и активности ароматазы в эндометрии, в исследование были включены следующие параметры: размеры и объем матки, возраст выявления миомы матки, локализация узлов относительно толщины маточной стенки и их размеры, наличие осложнений (быстрый рост опухоли, рождающийся подслизистый узел, острое нарушение питания или инфицирование узлов, железодефицитная анемия, бесплодие).

Удельный вес больных разных возрастных периодов и доля пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия с учетом морфологической картины эндометрия

Группа	Число больных абс.	%	Средний возраст, годы	Сочетание патологии эндометрия с миомой матки, %
Гиперпластические процессы эндометрия:				
репродуктивный период	35	19,8	41,2±0,53	68,6
перименопауза	60	32,6	48,9±0,32	88,3
постменопауза	15	8,1	59,6±2,1	60,0
РЭ:				
репродуктивный период	9	4,9	40,6±1,45	33,3
перименопауза	17	9,2	49,9±0,60	66,7
постменопауза	48	26,1	60,5±1,01	58,3
Всего ...	184	100		

Всем пациенткам проводилось клиническое обследование, включающее оценку гинекологического и общесоматического статуса, анализ сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось на аппарате «Aloka SSD 500» с трансабдоминальным (3,5 Гц) и эндовагинальным (5 Гц) датчиками. Объем матки рассчитывали по стандартной формуле [9]. Материал для морфологического исследования забирался во время гистероскопии с отдельным диагностическим вмешательством или при оперативном вмешательстве. В исследование не вошли женщины, получавшие гормональную терапию (ГТ) по поводу гинекологической патологии в течение последних 3 мес, больные острым и хроническим эндометритом и эндометриозом II—III степени. При формировании клинических групп исключались пациентки с диагностированным раком шейки матки, яичников, молочной железы и саркомы тела матки.

В сыворотке крови, взятой в секреторную фазу при сохраненном менструальном цикле у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе или в любое время при нарушенном менструальном цикле в перименопаузе, а также у пациенток в постменопаузе, определяли уровень половых стероидных гормонов и SHBG с использованием наборов для радиоиммунного и радиометрического анализа фирм «Immunotech» (Чехия), «DSL» (США) и «Orion» (Финляндия). Индекс свободных эстрогенов рассчитывали по традиционной формуле [3].

Активность ферментов метаболизма эстрогенов, а также уровень рецепторов стероидных гормонов определяли в образцах гиперплазированной эндометрии и РЭ, которые брали во время гистероскопии, оперативных вмешательств и хранили в жидком азоте до исследования. Активность ароматазы оценивалась по образованию тяжелой воды из меченного тритием в 1β -положении андростендиона в описанной ранее модификации [10]. Использованный в методике [1β - ^3H]-андростендион с молярной радиоактивностью не менее 30 Ки/ммоль был синтезирован в лаборатории изотопного обмена Института молекулярной генетики РАН (Москва) по оригинальной методике [11]. Оценку радиоактивности проводили на тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA («Perkin Elmer», США). Активность стероидсульфатазы определяли радиометрическим методом [12]. [^3H]-эстрон-сульфат с молярной радиоактивностью не менее 70 Ки/ммоль был синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН по методу G.N. Ranadive и соавт. [13]. Суммарную активность эстроген-2/4-гидроксилаз в эндометрии устанавливали радио-

ферментативным методом, а активность КОМТ — радиометрическим методом [14, 15]. Активность глутатион-S-трансферазы определяли по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом, регистрируемого спектрофотометрически [16]. Кинетику ферментативной реакции регистрировали на спектрофотометре «Spectrum M40» (Германия). Уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона измеряли в цитозолях гиперплазированного эндометрия и опухолей радиолигандным методом [17]. В методике использовали [2,4,6,7- ^3H]-эстрадиол и [1,2,6,7- ^3H]-прогестерон («Amersham Biosciences»). Белок в пробах определяли по Лоури.

При построении математической модели был применен метод мультиномиальной логистической регрессии (SPSS 11.5). Логистическая регрессия является одним из методов нелинейного регрессионного анализа, а логистический регрессионный анализ позволяет строить модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным (например, факторам риска) [18].

Результаты

По выбранной оптимальной совокупности признаков с уровнем значимости $p < 0,05$ определена регрессионная функция (F) для расчета риска развития РЭ среди больных с гиперпластическими процессами эндометрия в различные возрастные периоды.

У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия репродуктивного периода в регрессионную функцию вошли следующие информативные показатели ($p < 0,05$): уровень эстрогена и прогестерона в сыворотке крови, индекс свободных эстрогенов, суммарная активность эстроген-2/4-гидроксилаз в ткани эндометрия и наличие миомы матки. Было определено значение регрессионной функции (F) по формуле:

$$F(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) = -1,970 + ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4 + ex_5,$$

где коэффициенты регрессионной функции $a = -0,149$, $b = 4,285$, $c = -0,153$, $d = 0,095$, $e = -4,275$, x_1 — уровень эстрогена в сыворотке крови, x_2 — индекс свободных эстрогенов, x_3 — уровень прогестерона в сыворотке крови, x_4 — суммарная эстроген-2/4-гидроксилазная активность в эндометрии, x_5 — наличие миомы матки (1 — миома есть, 0 — миомы нет).

У больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде в регрессионную функцию были включены следующие информативные показатели: уровень эстрогена и прогестерона в сыворотке крови, активность КОМТ в ткани эндометрия. Значение регрессионной функции (F) имело следующую формулу:

$$F(x_1, x_2, x_3) = -4,338 + ax_1 + bx_2 + cx_3,$$

где $a = 0,014$, $b = 0,089$, $c = -0,174$, x_1 — активность КОМТ в эндометрии, x_2 — уровень эстрогена в сыворотке крови, x_3 — уровень прогестерона в сыворотке крови.

У больных постменопаузального периода регрессионная функция включала следующие признаки: уровень рецепторов эстрогенов, уровень прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, возраст менархе, наличие гипертонической болезни. Значение регрессионной функции (F) определялось по формуле:

$$F(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) =$$

$$-29,723 + ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4 + ex_5,$$

где $a = 6,761$, $b = 0,794$, $c = 1,970$, $d = -11,217$, $e = 4,877$, x_1 — уровень эстрогенных рецепторов в эндометрии, x_2 — уровень прогестерона в сыворотке крови, x_3 — возраст менархе, x_4 — уровень эстрадиола в сыворотке крови, x_5 — наличие гипертонической болезни (1 — гипертоническая болезнь есть, 0 — гипертонической болезни нет).

В последующем с учетом значения регрессионной функции и основания натурального логарифма (\exp) была разработана математическая модель в виде формулы для оценки риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в различные возрастные периоды. Общий вид математической модели:

$$P = \exp F [1 + \exp F]^{-1},$$

где P — вероятность развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, F — регрессионная функция для каждого возрастного периода. При значении $p \geq 0,5$ констатировали наличие онкологического риска, при $p < 0,5$ — его отсутствие. Проверку модели проводили на референсной группе больных ($n=69$) с гиперпластическими процессами эндометрия всех возрастных периодов, данные которых не включались в построение математической модели. Чувствительность модели для прогноза общего риска развития РЭ у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия репродуктивного возраста составила 87,5%, специфичность — 90%, в перименопаузе — 80 и 85,7% соответственно, в постменопаузе — 92 и 83%.

Приводим клинические примеры применения модели для прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

Больная М., 49 лет. Поступила в гинекологическое отделение НИИ онкологии с явлениями гиперполименореи в перименопаузе. Около 2 лет назад была выявлена миома матки малых размеров. Выполнена диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия. Гистологическое заключение: очаговая атипичная гиперплазия эндометрия. С учетом наличия сочетанной патологии эндометрия и миометрия в перименопаузе у данной пациентки

определили риск развития РЭ. В соскобе, полученном при выполнении гистероскопии с биопсией эндометрия, оценена активность КОМТ, которая составила 209 нмоль гваякола/мг белка в час. Уровень эстрогена в сыворотке крови — 20 нг/мл, прогестерона — 6,15 нмоль/мл. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции (F) с учетом активности КОМТ в эндометрии (209 нмоль гваякола/мг белка в час — x_1), уровня эстрогена (20 нг/мл — x_2) и прогестерона (6,15 нмоль/л — x_3) в сыворотке крови. Тогда по формуле $F(x_1, x_2, x_3) = -0,702$. На 2-м этапе определяли риск развития РЭ, $p=0,33$, который у данной больной составил 33%. Назначена ГТ.

Больная Т., 51 год. Обратилась в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН на консультативный прием с жалобами на ациклические кровянистые выделения из половых путей в течение 4 мес на фоне 10-месячной менопаузы. В гинекологическом отделении по месту жительства выполнялось раздельное диагностическое выскабливание полости матки. Морфологическое заключение: данные, свидетельствующие об атипичной гиперплазии эндометрия. У больной — выраженная сопутствующая патология: ожирение IV степени, гипертоническая болезнь III степени, варикозное расширение вен нижних конечностей. При УЗИ органов малого таза изменений со стороны М-эхо не выявлено. Морфологическое заключение биопсии эндометрия, полученное при гистероскопии: сложная атипичная гиперплазия эндометрия. Был оценен риск развития РЭ. Уровень эстрогена в сыворотке крови составил 44,5 нг/мл, прогестерона — 0,31 нмоль/мл, активность КОМТ в соскобе эндометрия — 104 нмоль гваякола/мг белка в час. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции (F) с учетом активности КОМТ в эндометрии (104 нмоль гваякола/мг белка в час — x_1), уровня эстрогена (44,5 нг/мл — x_2) и прогестерона (0,31 нмоль/л — x_3) в сыворотке крови. $F(x_1, x_2, x_3)=1,094$. На 2-м этапе оценивали риск развития РЭ, $p=0,749$, составивший 74,9%. С учетом высокого онкологического риска и выраженной сопутствующей патологии больной было проведено оперативное лечение в объеме электрохирургической абляции эндометрия. Через 5 мес после проведения абляции пациентка вновь обратилась в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН с жалобами на метроррагию. При морфологическом исследовании материала, полученного при выполнении диагностической гистероскопии, — данные за высокодифференцированную аденокарциному эндометрия.

При разработке математической модели для прогноза риска развития РЭ у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки в результате проведенной логистической регрессии была установлена регрессионная функция (F):



$$F = 27,209 + 0,307 \times x_1 + 0,478 \times x_2 + (-1,027) \times x_3 + 0,194 \times x_4 + (-0,194) \times x_5,$$

где x_1 = возраст; x_2 = ИМТ; x_3 = ширина матки (мм); x_4 = объем матки (см³); x_5 = уровень SHBG (нмоль/л). Далее риск оценивали по приведенной выше формуле. Проверку модели осуществляли на группе больных с гиперпластическими процессами эндометрия с миомой матки, которые не включались в построение модели ($n=30$). Чувствительность модели составила 87%, специфичность — 85%. Приводим клинические примеры.

Больная К., 51 год, обратилась с жалобами на явления гиперполименореи, которые наблюдались в течение 4—5 мес. Из анамнеза: миома матки малых размеров выявлена 4 года назад, по поводу кровотечения из половых путей дважды в гинекологических отделениях выполнялось раздельное диагностическое выскабливание. Морфологическое заключение — сложная типичная гиперплазия эндометрия, по поводу которой больная получала терапию 17-оксипрогестерона капронатом в течение 3 мес. При обращении размеры матки, по данным УЗИ, 61 × 45 × 60 мм, в миометрии узлы от 10 до 27 мм, толщина М-эхо — 21 мм. Объем матки составил 75,25 мм³. ИМТ — 23,2 кг/м². Больной выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия, при гистологическом исследовании полученного материала — данные за простую типичную гиперплазию эндометрия. При исследовании гормонального статуса — SHBG — 98,5 нмоль/л. С учетом рецидивирующего характера гиперплазии оценен риск развития РЭ. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции на основании возраста — 51 год, ИМТ (23,2 кг/м²), ширины матки при УЗИ органов малого таза (60 мм), объема матки (75,25 мм³), уровня SHBG (98,5 нмоль/л). $F = -1,25$. На следующем этапе определяли наличие риска развития РЭ, $p = 0,22$. Онкологический риск составил 22%. Было рекомендовано проведение ГТ. При динамическом наблюдении клинических и ультразвукографических данных, подтверждающих наличие патологии эндометрия, не получено. Срок наблюдения составляет 35 мес.

Пациентка Б., 66 лет, обратилась в НИИ онкологии с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне 11-летней менопаузы. При ультразвукографии размеры матки 38 × 30 × 31 мм, в миометрии узлы 18 и 20 мм, толщина М-эхо — 12 мм, объем матки составил 26,35 мм³. Из сопутствующей патологии: ожирение III степени (ИМТ 33,2 кг/м²), жировой гепатоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Больной была выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия, гистологическое заключение: простая атипичная гиперплазия эндометрия. Уровень SHBG — 106,64 нмоль/л. У больной оценен риск развития РЭ. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции с уче-

том возраста — 66 лет, ИМТ (33,2 кг/м²), ширины (31 мм) и объема матки (26,35 мм³), уровня SHBG (106,64 нмоль/л). $F = 27,75$. На следующем этапе определяли наличие риска развития РЭ, $p = 1,0$. Онкологический риск составил 100%, в связи с чем ей было предложено оперативное лечение, от которого она отказалась. Назначена ГТ. Через 6 мес пациентке выполнена контрольная гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия. При гистологическом исследовании полученного материала — данные за аденокарциному эндометрия высокой степени дифференцировки.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило объективизировать оценку риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия с учетом не только возрастного периода, но и особенностей рецепции и метаболизма эстрогенов при гиперпластических процессах эндометрия. Анализ факторов, вошедших в уравнения регрессионной функции, свидетельствует, что гормональные факторы были одинаково значимы для всех возрастных групп при определении онкологического риска. Такие клинические показатели, как возраст менархе, наличие гипертонической болезни и миомы матки, значимы для оценки риска развития РЭ у больных в репродуктивном и постменопаузальном периоде. Кроме того, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста значимыми факторами в оценке риска развития РЭ были суммарная активность эстроген-2/4-гидроксилаз и КОМТ в эндометрии.

При обсуждении возможных вариантов гормонального канцерогенеза в эндометрии у женщин в различные возрастные периоды следует подчеркнуть, что в репродуктивном периоде и перименопаузе, по-видимому, наиболее вероятен промоторный вариант. По данным Ю.С. Сидоренко и соавт. [19], у женщин молодого возраста злокачественный процесс в матке развивается на фоне снижения секреции половых стероидов всех классов — эстрогенов, прогестинов, андрогенов. Собственные результаты о выраженном снижении уровня эстрогена в сыворотке крови у больных РЭ репродуктивного периода соответствуют этим данным [6]. Кроме того, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и РЭ в репродуктивном периоде выявлены наиболее высокие показатели суммарной 2/4-эстрогенгидроксилазной активности по сравнению с пациентками других возрастных периодов. Принимая во внимание наличие рецепторов стероидных гормонов в большинстве этих опухолей, можно предположить развитие промоторного варианта гормонального канцерогенеза у больных РЭ в репродуктивном периоде. Причем, вероятно, этот вариант канцерогенеза протекает без системной гиперэстрогемии,

но с локальной тканевой гиперэстрогемией, поскольку катехолэстрогены — конечные продукты эстрогенгидроксилазных реакций — обладают высоким сродством к рецепторам эстрогенов [20].

В перименопаузе развитие злокачественного процесса в эндометрии происходит на фоне повышения активности КОМТ при отсутствии увеличения активности других ферментов по сравнению с больными с гиперпластическими процессами эндометрия других возрастных групп. У перименопаузальных больных РЭ определенный вклад в малигнизацию эндометрия вносит выявленная, по данным наших исследований, гипопрогестеронемия и сниженный уровень SHBG в сыворотке крови [6]. Таким образом, у больных РЭ в перименопаузе антипролиферативный и проапоптотический эффекты прогестерона на эндометрий оказываются в значительной степени нивелированы.

В постменопаузе развитие РЭ возможно как по промоторному, так и по генотоксическому варианту, что обусловлено полученными нами и рядом авторов результатами об отсутствии изменений в гормональном статусе, высокой доле рецептор-отрицательных опухолей, сочетанного повышения активности ароматазы и стероид-

сульфатазы в малигнизированной эндометрии по сравнению с больными РЭ других возрастных периодов [6, 21]. Существенное повышение активности стероидсульфатазы в опухоли выявлено только у пациенток с РЭ в постменопаузе, что созвучно данным Л.Ф. Гуляевой и соавт. [22] о значительном повышении содержания мРНК и активности стероидсульфатазы в опухолевой ткани у больных РЭ по сравнению с нетрансформированной тканью.

Особенность модели для оценки риска развития РЭ у пациенток с гиперпластическими процессами в сочетании с миомой матки состояла в том, что признаками, вошедшими в модель, были как топографические характеристики миомы матки (ширина и объем матки), изучение которых доступно при стандартном ультразвукографическом исследовании, так и показатели системного гормонального гомеостаза (уровень SHBG).

Таким образом, разработка математической модели прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия позволяет наряду с традиционными параметрами учитывать особенности гормонального канцерогенеза на основании возрастного аспекта.

ЛИТЕРАТУРА

- Каппушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.В. и др. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Акуш гинекол* 2005;(5):37—42.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2, прил. 1):8—154.
- Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
- Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
- Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов. *Вопр онкол* 2005;51(4):427—33.
- Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск: Изд-во НТЛ, 2007.
- Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.
- Utian W.T. The international Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999;2:284—6.
- Brunn J., Blok U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:1338—40.
- Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997.
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. и др. Оптимизация условий введения тритиевой метки в органические соединения изотопным обменом с тритиевой водой с использованием представлений о процессах, происходящих на поверхности катализатора. *Радиохимия* 2005;47(4):368—73.
- Barth A., Romer W., Oettel M. Influence of subchronic administration of oestrone-3-O-sulphamate on oestrone sulphatase activity in liver, spleen and white blood cells of ovariectomized rats. *Arch Toxicol* 2000;74:366—71.
- Ranadive G.N., Mistry J.S., Damodaran K. Rapid, convenient radioimmunoassay of estrone sulfate. *Clin Chem* 1998;44:244—9.
- Theron C.N., Russel V.A., Taljard J.J. et al. Substrate dependency of specific and non-specific estrogen-2/4-hydroxylase activities measured by the radioenzymatic method in rat brain microsomes. *Steroid Biochem* 1986;25(4):585—91.
- Zurcher G., Da Prada M. Rapid and sensitive single-step radiochemical assay for COMT. *J Neurochem* 1982;38(1):191—5.
- Ланкин В.З., Тахазе А.К., Ковальская А.Л. и др. Докл. АН СССР 1981;261(6):1467—70.
- Бассалык Л.С., Муравьева Н.И., Кузьмина З.В. и др. Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях при назначении эндокринной терапии: методические рекомендации. М.: Типография ВОНЦ, 1987.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006.
- Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.С., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1996.
- Zhu B.T., Conney A. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19(1):1—27.
- Хаджимба А.В. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
- Gulyaeva L.F., Mikhailova O.N., Prudnikov A.V. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk. *Pharmacogenomics* 2006:189—93.