

Влияние патогенетического варианта постменопаузы на возникновение опухолей женской репродуктивной системы

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, Н.А. Бабаева, С.В. Ивашина, Т.А. Моцкобили, А.А. Мягкова
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России, Москва

Контакты: Наталия Александровна Бабаева natbabaeva@yandex.ru

В исследование включены пациентки ($n = 405$), наблюдавшиеся и проходившие лечение в ФГБУ РНЦРР Минздрава России в период с 1999 по 2008 г.: из них 111 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, без анамнестических данных о наличии рака любой локализации и группа больных раком женских половых органов в постменопаузальном возрасте, в том числе 60 больных раком эндометрия, 67 больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, 87 наблюдений рака шейки матки и 80 больных раком вульвы. Средний возраст пациенток составил $58,6 \pm 0,4$ года. Проведено изучение минеральной плотности кости, индекса массы тела и уровня эстрогеновых рецепторов при различных локализациях рака органов репродуктивной системы. Сформировано 4 варианта постменопаузы, которые наиболее полно отражают сочетание гормонального и рецепторного статуса. Подобное разделение постменопаузы дает возможность более дифференцированно планировать заместительную гормональную терапию. Наряду с этим возникает достаточно реальная перспектива профилактики и ранней диагностики гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: постменопауза, рак эндометрия, рак вульвы, рак яичников, рак шейки матки, остеопороз, ожирение

Impact of the pathogenetic type of postmenopause on the occurrence of tumors of the female reproductive system

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, N.A. Babayeva, S.V. Ivashina, T.A. Motskobili, A.A. Myagkova
Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

The study included patients observed and treated in Russian scientific centre of roentgenradiology Ministry of Health Russian Federation in the period from 1999 to 2010 ($n = 405$): including 111 postmenopausal women who are without anamnestic data on the presence of cancer at any site, and the group of patients with gynecological cancer in postmenopause including 60 patients with endometrial cancer, 67 patients with malignant epithelial ovarian tumors, 87 observations of cervical cancer and 80 patients with vulva cancer. The average age of the patients was 58.6 ± 0.4 years. The study of bone mineral density, body mass index and the level of estrogen receptor localization in different cancers of the reproductive system. Formed by 4 different types of menopause that best reflects a combination of hormone and hormone receptor status. This separation makes it possible to plan more differentiated the hormone replacement therapy in postmenopause. Along with this, there is reasonable prospects for prevention and early diagnosis of hormone-dependent tumors of the female reproductive system.

Key words: postmenopause, endometrial cancer, vulvar cancer, ovarian cancer, cervical cancer, osteoporosis, obesity

Во всем мире, в том числе и в России, четко прослеживается тенденция к росту числа людей пожилого возраста. Прогнозы показывают, что в дальнейшем 2/3 населения проживут более 85 лет и свыше 90 % проживут более 60 лет. У женщин период старения четко связан с менопаузой. В ходе угасания репродуктивной функции и после менопаузы формируются метаболические и гормональные сдвиги, происходит снижение адаптационных возможностей организма [1]. В целом можно выделить ряд основных процессов, формирующих основные «нормальные болезни» этого возраста [2]. К их числу прежде всего необходимо отнести метаболический синдром с сопутствующим атеросклерозом, выраженные атрофические процессы с сопутствующим хроническим воспалением, значительное накопление поломов в генетическом аппарате, наличие эпигенетических нарушений в опухоль-супрессор-

ных генах. На фоне перечисленных процессов складывается весьма стойкая иммунологическая супрессия, в рамках которой совершенно по-новому формируются взаимоотношения с инфекцией. Особый интерес вызывает определение вариантов постменопаузы с учетом возможного гормонального фона и уровня эстрогеновых рецепторов (ЭР) в тканях-мишенях [3, 4]. С этих же позиций представляет интерес и определение уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в постменопаузе, а также особенностей формирования метаболического синдрома. Изучение причин и профилактика подобных изменений, связанных со старением, могут значительно улучшить качество жизни и здоровья женщин в старших возрастных группах [4].

Одной из важных проблем, сопровождающих период постменопаузы, является остеопороз. Масса

костной ткани во все периоды жизни отражает баланс остеобластической и остеокластической активности. Недостаток эстрогенов в менопаузе оказывает значительное влияние на потерю костной ткани, усиливая процессы остеоклазии и приводя к развитию остеопороза [5, 6]. С совершенствованием методов обследования и пониманием механизмов развития этого заболевания остеопороз начал осознаваться специалистами и пациентами как серьезная проблема, сопровождающая процесс старения. В значительной части случаев потеря костной массы происходит в течение многих лет бессимптомно [7]. Часто первым проявлением болезни является перелом. Остеопороз и риск переломов определяются 2 факторами: величиной костной массы в период пика формирования кости и скоростью ее дальнейшего рассасывания, на ускорение которого очень большое воздействие оказывает дефицит эстрогенов после менопаузы [8].

С другой стороны, одной из основных причин смертности, в том числе и в постменопаузальном периоде, являются онкологические заболевания. В России на первом месте по заболеваемости злокачественными опухолями у женщин стоит молочная железа (МЖ). Рак органов репродуктивной системы занимает 5–8-е ранговые места [9, 10]. Проблема изучения этиологии и патогенеза опухолевых заболеваний у женщин привлекает пристальное внимание ученых многих специальностей.

Материалы и методы

В рамках большого числа исследований, проведенных в ФГБУ РНЦРР Минздрава России, определены патогенетические варианты постменопаузы в зависимости от уровня ЭР и гормонального фона организма с учетом индекса массы тела (ИМТ) и характера минерализации костной ткани. В нашем исследовании изучены следующие группы пациенток, наблюдавшихся и проходивших лечение в центре в период с 1999 по 2008 г.: женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, без анамнестических данных о наличии рака любой локализации ($n = 111$) и группы больных раком женских половых органов в постменопаузальном возрасте, в том числе больные раком шейки матки (РШМ) ($n = 87$), больные раком эндометрия ($n = 60$), больные со злокачественными эпителиальными опухолями яичников ($n = 67$) и больные раком вульвы ($n = 80$). Было проведено комплексное обследование с подробным изучением анамнеза жизни и заболевания, регистрацией морфометрических данных, осмотром, инструментальными и лабораторными обследованиями.

В группе пациенток постменопаузального возраста исследование уровня ЭР в тканях нормального эндометрия проведено у 64 пациенток, в ткани неизменной вульвы – у 64 пациенток из 111.

Средний возраст пациенток в группе нормально протекающей менопаузы составил $56,4 \pm 1,6$ года,

в группе пациенток с диагнозом «рак эндометрия» – $60,2 \pm 1,0$ года. Средний возраст обследуемых пациенток с эпителиальным раком яичников (РЯ) составил $56,8 \pm 1,5$ года, с РШМ – $45,6 \pm 0,9$ года. Средний возраст женщин с диагнозом «рак вульвы» составил $66,7 \pm 0,7$ года.

ИМТ (вес (кг)/рост (м²)) подразделялся на следующие категории: нормальный уровень (ИМТ 18,50–24,99 кг/м²), повышенный уровень (ИМТ 25,00–29,99 кг/м²) и ожирение (ИМТ $\geq 30,00$ кг/м²).

Исследование МПКТ осуществлялось с использованием бифотонной (DXA) рентгеновской абсорбциометрии на денситометрах DXA-200 (Дания). Остеопения регистрировалась в том случае, если снижение МПКТ у пациента находилось в пределах от 1 до 2,5 стандартного отклонения ниже среднего значения у здоровых людей в возрасте 40 лет (показатель T), остеопороз – при снижении МПКТ на $\geq 2,5$ стандартного отклонения. О высоком уровне МПКТ можно судить при ее повышении более чем на 1 стандартное отклонение.

Иммуногистохимические реакции для выявления ЭР проводили на парафиновых срезах с моноклональными антителами Anti-human estrogen receptor, клон 1 Д 5, фирмы Dakopatts. Реакцию считали отрицательной, если она регистрировалась в клетках от 0 до 5–10 %, слабоположительной (+) – 10–20 % ($> 1/3$ клеток), умеренно выраженной (++) – 20–40 % ($> 1/3$, но $< 2/3$ клеток), резко выраженной (+++) – 50–100 % ($> 2/3$ клеток).

Результаты

Результаты обследования, проведенного в РНЦРР, представлены на рис. 1. Эти данные согласуются с результатами, полученными нами при измерении МПКТ в группе из 111 женщин без данных о наличии рака (т. е. с нормально протекающей менопаузой). В контрольной группе пациенток постменопаузального возраста в 73,8 % наблюдений отмечено снижение МПКТ. Остеопения выявлена в 37,8 % наблюдений, а остеопороз

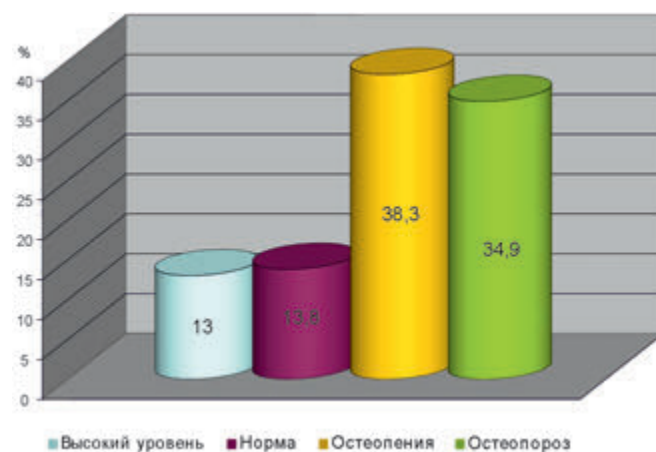


Рис. 1. Результаты денситометрии при обследовании женщин постменопаузального возраста (%)

Таблица 1. Сравнительные данные МПКТ у пациенток в различные сроки постменопаузы ($p < 0,05$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	МПКТ			
		высокий уровень	норма	остеопения	остеопороз
< 5 лет	45 (100 %)	7 (15,6 %)	8 (17,8 %)	15 (33,3 %)	15 (33,3 %)
5–15 лет	36 (100 %)	4 (11,1 %)	4 (11,1 %)	17 (47,2 %)	11 (30,6 %)
> 15 лет	30 (100 %)	3 (10,0 %)	3 (10,0 %)	10 (33,3 %)	14 (46,7 %)
Всего	111 (100 %)	14 (12,6 %)	15 (13,5 %)	42 (37,8 %)	40 (36,0 %)

роз – в 36 %. У 1/4 пациенток (26,1 %) уровень МПКТ был нормальным (13,5 %) или высоким (12,6 %). Полученные данные свидетельствуют о постепенном снижении уровня МПКТ в постменопаузе. Более отчетливо подобные тенденции прослеживаются при рассмотрении средней величины МПКТ в зависимости от длительности менопаузы (табл. 1). Как видно, происходит постепенное снижение МПКТ, однако при менопаузе > 20 лет оно замедляется, что свидетельствует об истощенности гипоэстрогенных механизмов стимуляции остеокластической активности и включении определенных (возможно, генетически детерминированных) эстроген-независимых механизмов.

Интересным представляется анализ среднего возраста пациенток с различным уровнем МПКТ (рис. 2). Как видно, в постменопаузе выделяются 2 направленности формирования костной плотности: 1) ремоделирование с поддержанием высокого уровня МПКТ; 2) с потерей костной массы. Высокий уровень МПКТ в первые годы постменопаузы поддерживается гормональными факторами. В последующем механизмы, задействованные в этом процессе, истощаются, и проявляются инволютивные изменения кости. Анализируя эти данные, можно предположить, что потенциал эндокринного компонента в формировании высокой МПКТ уменьшается после 10 лет менопаузы, после чего и в этой группе начинают преобладать процессы костной резорбции.

Можно констатировать, что в постменопаузе выделяются группы пациенток различной направленности формирования МПКТ: с высоким уровнем костной плотности и с развитием остеопении и остеопороза.

При обследовании пациенток постменопаузального возраста мы вычислили ИМТ в группе женщин с отсутствием анамнестических данных о наличии рака, обратившихся в РНЦРР, и зафиксировали следующие данные: ИМТ составлял ≥ 30 кг/м² в 16,2 %, 25,00–29,99 кг/м² – в 27,0 % и соответствовал норме в 56,8 % наблюдений. Результаты измерений ИМТ в различные сроки постменопаузы представлены в табл. 2.

При анализе распределения пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² в зависимости от длительности менопаузы следует констатировать, что в первые ее годы продол-

жает увеличиваться число женщин с ожирением. Дальнейшее уменьшение этого показателя отражает, к сожалению, вполне закономерную ситуацию большей смертности от различных причин в популяции людей с лишним весом. В то же время нормальное старение и долголетие подразумевают тотальные атрофические и инволютивные изменения, в том числе процентное уменьшение жировой и мышечной массы. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами популяционных исследований в развитых странах, где проблема ожирения стоит наиболее остро [11, 12]. Так, в США 20–30 % женщин старше 30 лет имеют избыток веса, составляющий 20 % и более, причем этот показатель имеет тенденцию к увеличению (на 8 % за последние 10 лет). В странах Европы показатели несколько ниже – около 15 %, но с теми же тенденциями к постепенному росту. Проблема ожирения приобретает все большее значение в связи с довольно неудачными мерами по борьбе с ним и с наличием целого комплекса связанных с ним нарушений и болезненных состояний организма [13–15].

В рамках нашего исследования было проведено изучение уровня ЭР в тканях МЖ, эндометрия и вульвы у пациенток постменопаузального возраста с отсутствием данных о наличии рака любой локализации в анамнезе и в момент проведения обследования ($n = 64$). Мы стремились понять закономерности количественных изменений рецепторов в постменопау-

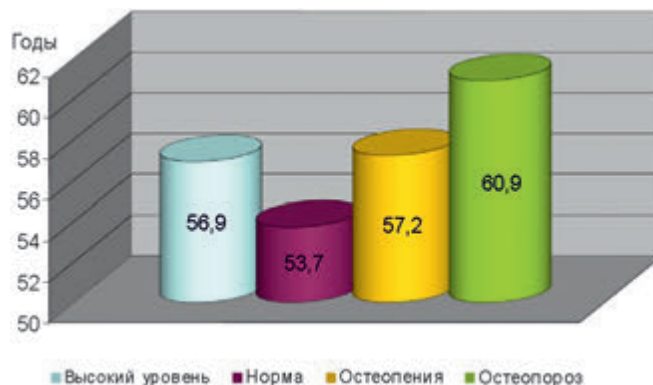


Рис. 2. Соотношение среднего возраста и состояния МПКТ у пациенток постменопаузального возраста

зальном возрасте в традиционных органах-мишенях (МЖ, эндометрий) и в органе, относительно индифферентном к гормональному воздействию (вульва).

Уровни ЭР в ткани МЖ представлены в табл. 3. Обращают на себя внимание следующие моменты: уровень ЭР падает с увеличением продолжительности постменопаузы (ЭР+ с 22,8 до 14,2 %; ЭР+++ с 27,2 до 12,5 %). При этом значительно увеличивается количество отрицательных ЭР-проб: с 50 % при длительности менопаузы до 5 лет до 71,4 % при менопаузе > 15 лет. Анализ динамики снижения количества рецепторов свидетельствует о более интенсивном их убывании в первые 5 лет менопаузы [16].

Результаты изучения уровня ЭР в эндометрии представлены в табл. 4. Уменьшение числа случаев ЭР+++ в зависимости от длительности менопаузы в эндометрии столь же существенно, как и в МЖ (> 3 раз). А вот число случаев ЭР+ и ЭР++ демонстрирует более низкие и равномерные темпы снижения.

Уровни ЭР в ткани вульвы представлены в табл. 5. Можно отметить, что в данной ситуации не отмечается

выраженных колебаний уровня ЭР. Число случаев ЭР+++ остается стабильным вне зависимости от длительности менопаузы, что является с большой вероятностью отражением программы старения и генетически детерминировано. Интересным является сравнительный анализ высокого уровня ЭР в изучаемых тканях (табл. 6).

Таким образом, гормонозависимые ткани в гораздо большей степени реагируют на менопаузальные изменения, чем относительно резистентные [6], причем наблюдается определенный синергизм в динамике изменений уровня ЭР в МЖ и эндометрии. В ткани вульвы у части пациенток происходит убывание ЭР, у других женщин уровень ЭР остается достаточно стабильным. В целом можно констатировать, что в постменопаузе складываются 2 группы женщин с различным рецепторным статусом, а именно с высоким и низким уровнем ЭР.

При проведении анализа вышеизложенных данных складывается совершенно определенное представление о патогенетических вариантах постменопаузы [17]. Пред-

Таблица 2. Сравнительные данные ИМТ у пациенток в различные сроки постменопаузы ($p < 0,005$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	ИМТ (кг/м ²)		
		≤ 24,99	25,00–29,99	≥ 30
< 5 лет	45 (100 %)	24 (53,3 %)	14 (31,1 %)	7 (15,6 %)
5–15 лет	36 (100 %)	19 (52,8 %)	9 (25,0 %)	8 (22,2 %)
> 15 лет	30 (100 %)	20 (66,7 %)	7 (23,3 %)	3 (10,0 %)
Всего	111 (100 %)	63 (56,8 %)	30 (27,0 %)	18 (16,2 %)

Таблица 3. Уровень ЭР в ткани МЖ у пациенток в различные сроки постменопаузы ($p < 0,005$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	Уровень ЭР, %			
		ЭР–	ЭР+	ЭР++	ЭР+++
< 5 лет	20	50,0	22,8	–	27,2
5–15 лет	26	65,4	19,2	3,8	11,6
> 15 лет	18	71,4	14,2	1,9	12,5
Всего	64	62,3	18,7	1,9	17,1

Таблица 4. Уровень ЭР в ткани эндометрия у пациенток в различные сроки постменопаузы ($p < 0,005$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	Уровень ЭР, %			
		ЭР–	ЭР+	ЭР++	ЭР+++
< 5 лет	20	33,3	16,7	13,9	36,1
5–15 лет	26	45,8	25,0	12,5	16,7
> 15 лет	18	55,6	22,2	11,1	11,1
Всего	64	44,9	21,8	11,5	21,8

Таблица 5. Уровень ЭР в ткани вульвы у пациенток в различные сроки постменопаузы ($p < 0,005$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	Уровень ЭР, %			
		ЭР–	ЭР+	ЭР++	ЭР+++
< 5 лет	20	45,4	16,2	2,2	36,2
5–15 лет	26	24,1	40,2	4,7	31,0
> 15 лет	18	25,0	33,3	8,4	33,3
Всего	64	31,5	28,6	6,4	33,5

Таблица 6. Сравнительные данные уровня ЭР+++ в тканях-мишенях в различные сроки постменопаузы ($p < 0,05$)

Продолжительность постменопаузы	Число пациенток	Уровень ЭР+++ , %		
		МЖ	эндометрий	вульва
< 5 лет	19	31,8	36,1	36,2
5–15 лет	15	11,6	16,7	31,0
> 15 лет	10	12,5	11,1	33,3

ставляется очевидным, что в постменопаузе формируются 2 варианта состояния гормональной системы – гипоэстрогенный и относительно гиперэстрогенный. Однако достаточно большое количество состояний не укладывается в эту схему. Мы проанализировали соотношение ИМТ и уровня ЭР в МЖ, эндометрии и вульве.

Полученные данные свидетельствуют, что во всех исследованиях, где отмечены высокие уровни ЭР, имеется превалирование повышенного ИМТ, причем результаты, полученные для МЖ и эндометрия, весьма схожи: 72,8 и 78,6 % соответственно. Для вульвы этот показатель несколько ниже – 52,4 %. Таким образом, одно из проявлений метаболического синдрома, выражающегося в висцеральном ожирении и, соответственно, в относительной гиперэстрогении, обеспечено достаточно высоким пулом ЭР в тканях-мишенях. Наряду с этим у определенной части пациенток при высоком уровне ЭР в органах-мишенях ИМТ не превышает границы нормальных величин, и наоборот, среди пациенток с ожирением сохраняется процент наблюдений с низким уровнем ЭР: в МЖ – 32,1 %, в вульве – 20,9 %, в эндометрии – 28 %.

Вполне очевидно, что вероятная модель варианта постменопаузы должна формироваться с учетом не только возможного гормонального и метаболического фона, но и уровня ЭР в органах-мишенях. Опираясь на эти рассуждения, можно предположить следующие патогенетические варианты гормонального гомеостаза в постменопаузе:

- 1) низкий уровень ЭР на фоне гипоэстрогении;
- 2) высокий уровень ЭР на фоне гипоэстрогении;
- 3) низкий уровень ЭР на фоне относительной гиперэстрогении;

4) высокий уровень ЭР на фоне относительной гиперэстрогении.

Таким образом, можно говорить о 4 вариантах постменопаузы, которые наиболее полно отражают сочетание гормонального и рецепторного статуса, формирующегося в постменопаузе (рис. 3).

В настоящее время в научных исследованиях прослеживается констатация положительной коррелятивной связи между висцеральным ожирением, гипертензией и другими компонентами метаболического синдрома и частотой рака различных локализаций, в том числе репродуктивных органов [14, 15, 18–20].

Развивающийся при формировании менопаузального статуса гормональный дисбаланс ведет к развитию гормонально-висцерального ожирения и инсулинорезистентности. Нарушение секреции половых гормонов ведет к увеличению синтеза эстрогена и его метаболитов. Кроме того, висцеральная жировая ткань является источником ряда значимых с онкологической

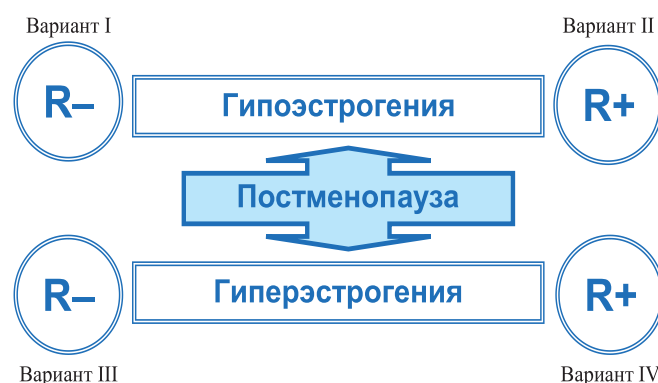


Рис. 3. Патогенетические варианты постменопаузы

точки зрения цитокинов: фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. Многие исследователи рассматривают фактор некроза опухоли α как медиатор инсулинорезистентности. Количество интерлейкина-6, продукция которого сосредоточена в абдоминальной жировой ткани, значительно увеличивается с развитием ожирения [14, 18].

Имеет значение и тот факт, что женщины с ожирением в постменопаузе имеют в сыворотке относительно низкие концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, и, как следствие, у них повышены сывороточные концентрации биодоступных эстрогенов [11]. То есть такие ключевые факторы метаболического синдрома, как инсулинорезистентность и ожирение, приводят к запуску механизма гормонального канцерогенеза. В упрощенном варианте этот постулат представлялся следующим: гормонально-стимулированное усиление пролиферации в сочетании с последующим повреждением генетического аппарата. Исследования последних 10–15 лет существенно расширили понимание гормонального канцерогенеза [13, 21, 22].

Наибольший процент пациенток с выраженным увеличением ИМТ наблюдался при раке эндометрия и раке вульвы, что подтверждает предположение о более существенном вкладе гормональной составляющей в возникновение злокачественного процесса (табл. 7). Значительная тенденция к увеличению ИМТ и формированию ожирения отмечается у больных РЯ. Повышенный уровень ИМТ регистрируется у половины этих пациенток.

Высокий уровень МПКТ чаще всего регистрировался у больных раком эндометрия (в 25,1 % наблюдений) и раком вульвы (18,7 %). В контрольной группе пациенток постменопаузального периода в 73 % наблюдений отмечено снижение МПКТ. Остеопения выявлена в 37,8 % наблюдений, а остеопороз – в 35,2 %. Более чем у 1/4 пациенток (27,0 %) уровень МПКТ был нормальным (13,5 %) или высоким (13,5 %) [22].

Если снижение МПКТ в постменопаузе вполне объяснимо и является естественным состоянием, сопутствующим постменопаузе, то нарастание МПКТ для этой возрастной группы не соответствует процессам, происходящим в менопаузальном периоде.

Наибольшее число пациенток с высокой МПКТ (25,1 %) наблюдается в группе больных раком эндометрия. Несколько меньшее число (18,7 %), тем не менее превышающее показатели контрольной группы (13,5 %), регистрируется в группе больных раком вульвы.

При РЯ количество случаев остеопороза велико (37,3 %) и превышает показатели контрольной группы (35,2 %) [23].

Если оценивать МПКТ как маркер совокупного воздействия эстрогенов, то наибольшую значимость она имеет при раке эндометрия и раке вульвы (табл. 8).

Возможно, что связь МПКТ и рака эндометрия отражает действие других гормонов, а не только эстрогенов. Например, концентрация инсулина в сыворотке прямо связана с костной плотностью. Эта связь

Таблица 7. ИМТ у больных гинекологическим раком в постменопаузе ($p < 0,05$)

Уровень ИМТ	РШМ	РЯ	Рак эндометрия	Рак вульвы	Группа контроля
Нормальный (18,50–24,99 кг/м ²)	28 (32,3 %)	12 (18,0 %)	23 (38,3 %)	17 (21,3 %)	74 (66,7 %)
Повышенный (25,00–29,99 кг/м ²)	34 (39,0 %)	34 (50,7 %)	12 (20,0 %)	28 (35,0 %)	22 (19,8 %)
Ожирение (> 30,00 кг/м ²)	25 (28,7 %)	21 (31,3 %)	25 (41,7 %)	35 (43,7 %)	15 (13,5 %)
Всего	87 (100 %)	67 (100 %)	60 (100 %)	80 (100 %)	111 (100 %)

Таблица 8. МПКТ у больных гинекологическим раком в постменопаузе ($p < 0,05$)

Состояние костной ткани	РШМ	РЯ	Рак эндометрия	Рак вульвы	Группа контроля
Высокий уровень МПКТ	12 (13,8 %)	6 (8,9 %)	15 (25,1 %)	14 (18,7 %)	15 (13,5 %)
Норма	18 (24,7 %)	19 (28,4 %)	11 (18,3 %)	23 (27,6 %)	15 (13,5 %)
Остеопения	35 (40,2 %)	17 (25,4 %)	23 (38,3 %)	21 (26,2 %)	42 (37,8 %)
Остеопороз	22 (21,3 %)	25 (37,3 %)	11 (18,3 %)	22 (27,5 %)	39 (35,2 %)
Всего	87 (100 %)	67 (100 %)	60 (100 %)	80 (100 %)	111 (100 %)

осуществляется через взаимодействие инсулина с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1. Инсулиноподобные факторы роста стимулируют деление клеток в костях. Обобщая эти данные, можно предположить, что реализация механизма гормонального канцерогенеза в постменопаузе зависит от взаимодействия системы эстроген-ЭР, формирующей гиперпластическую или инволютивную направленность тканей-мишеней.

Заключение

Таким образом, можно говорить о 4 вариантах постменопаузы, которые наиболее полно отражают сочетание гормонального и рецепторного статуса, формирующегося в постменопаузе. Сложность этой проблемы заключена прежде всего в невозможности провести достаточно четкое разграничение между

гипо- и гиперэстрогений. В данном вопросе сегодня можно ориентироваться лишь на косвенные признаки (высокий ИМТ, гиперпластические процессы в органах-мишенях, отчасти высокий уровень минерализации кости). Подобное разделение постменопаузы дает возможность более дифференцированно планировать заместительную гормональную терапию, целенаправленно и обоснованно пролонгировать или отменять гормональное лечение. Наряду с этим возникает достаточно реальная перспектива профилактики и ранней диагностики гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы. Наконец, подобный подход к дифференцированию вариантов постменопаузы позволит проблемно, с учетом интересов гинекологов и онкологов, рассматривать весь комплекс профилактических и диагностических задач в этой возрастной группе пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. М.: Литтерра, 2010. 256 с.
2. Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). М.: Знание, 1986. 254 с.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия, 2009. 171 с.
5. Беляев Д.В. Остеопороз у женщин в постменопаузальном возрасте с артериальной гипертензией и ИБС. Дис. ... канд. мед. наук. 14.00.19. Ярославская гос. мед. академия МЗ РФ. Ярославль, 2004. 22 с.
6. Reid I.R., Ames R., Evans M.C. et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women — a key role for fat mass. J Clin Endocrinol Metab 1992;75(1):45–51.
7. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. М.: Практическая медицина, 2006. 192 с.
8. Рожинская Л.Я. Современная стратегия профилактики, лечения остеопороза. Рус мед журн 2005;6:344–52.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году. Вестн РОНЦ 2008;2(19):1–154.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи в России в 2007 г. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2008. 184 с.
11. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика, 2002. 128 с.
12. Calle E.E., Feigelson H.S., Hildebrand J.S. et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. Cancer 2009;115(5):936–45.
13. Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Human Reproduction 2007;13(6):559–65.
14. Lapinska-Szumczyk S., Emerich J. Obesity, hypertension and diabetes melitus in patients with endometrial cancer. Gynecol Pol 2003;4(74):274–7.
15. Modugno F., Kevin E.K., Cochrane B. et al. Epidemiology Obesity, hormone therapy, estrogen metabolism and risk of postmenopausal breast cancer. J Cancer 2005;18(105):1292–301.
16. Слонов А.В. Роль вирусной инфекции и метаболитов эстрогенов в этиопатогенезе рака молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. 14.01.12. РНЦРР Росздрава. М., 2011. 119 с.
17. Аكوпова Н.Б. Возможность рентгеновской денситометрии в диагностике инволюционно-атрофических и гиперпластических процессов у женщин в постменопаузальном периоде. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.01. РНЦРР. М., 2002. 22 с.
18. Abu-Abid S., Szold A., Klausner J. Obesity and cancer. J Med 2002;33(1–4):73–86.
19. IARC Biennial Report 2008–2009. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2009. 145 p.
20. Артымук Н.В., Магарилл Ю.А. Ожирение и онкологические заболевания женских половых органов. Медицина в Кузбассе: материалы научно-практич. межрегион. конф. Ленинск-Кузнецкий, 2004;11:27–8.
21. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. 542 с.
22. Басова И.О. Значимость инфекционного фактора и метаболитов эстрогенов (16 α -ОН/2-ОН) в патогенезе рака эндометрия в постменопаузе. Дис. ... канд. мед. наук. 14.00.19, 14.00.01. РНЦРР. М., 2008. 22 с.
23. Антонова И.Б. Гинекологические и онкологические аспекты постменопаузы. Дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.14, 14.00.01. РНЦРР. М., 2010. 260 с.