

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 1

**Вопросы патогенеза и терапии
заболеваний шейки матки,
ассоциированных
с папилломавирусной инфекцией**

СОЧЕТАНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Резюме: в работе рассматриваются особенности клинико-морфологических изменений, лежащих в основе развития гиперпластических процессов эндометрия. По предположению авторов причиной развития злокачественных опухолей репродуктивной системы, таких как рак эндометрия, дисплазия шейки матки и др., могут являться генетические модификации. Определенные молекулярные маркеры или их сочетание позволяют определить прогноз развития заболевания, подобрать оптимальную тактику лечения и разработать новые терапевтические средства.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, аномальное метилирование генов.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) у больных репродуктивного возраста представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено ограниченными возможностями консервативного лечения в связи с сопутствующими заболеваниями, высокой частотой рецидивирования и возможностью малигнизации. Изучение различных аспектов патогенеза предрака и рака эндометрия (РЭ) является одной из актуальных задач.

На основании иммуногистохимического исследования установлено изменение экспрессии генов при ГЭ в зависимости от ее морфологического варианта. [11,13,14]

Для различных гистологических вариантов ГЭ характерно абсолютное либо относительное преобладание экспрессии маркеров пролиферации над апоптозом, повышение экспрессии маркеров неопластического, измененный рецепторный статус по сравнению с морфологически неизменным эндометрием фазы пролиферации [6,7,10].

Простая гиперплазия эндометрия развивается как результат увеличения продолжительности жизни клеток эндометрия за счет резкого угнетения апоптоза на фоне низкой пролиферации, а также гипертрофии эпителия и стромообразования [6]. Морфологическое строение эндометрия при простой гиперплазии эндо-

метрия характеризуется потерей распределения желез в строме. Железы сохраняют простое трубчатое строение, приобретают извитую форму, местами отмечается их кистозное расширение. Простая гиперплазия эндометрия отличается сбалансированной гиперплазией клеток паренхимы и стромы (при отсутствии их атипии) и явлениями гипертрофии – укрупнением размеров клеток эпителия желез [3].

Комплексная гиперплазия эндометрия возникает в результате гиперплазии эпителиальных клеток эндометрия и снижения стромообразования с подключением механизмов стимуляции неопластического, нехарактерных для нормального эндометрия фазы пролиферации [6]. Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется появлением сильно извитых, ветвящихся желез эндометрия на фоне уменьшения доли стромы. Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии отличается прогрессирующим нарастанием тканевой атипии – увеличение эпителиально-стромального соотношения за счет как пролиферации эпителиального компонента, так и уменьшения стромообразования. Клетки при комплексной гиперплазии эндометрия без атипии сохраняют полярность, ядерная атипия отсутствует. Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией диагностируется на основании появления признаков клеточной атипии. Во всех наблюдениях комплексная гиперплазия эндометрия носит очаговый характер и располагается на фоне явлений простой гиперплазии эндометрия [3].

В последние годы европейский подход выделяет две гистологические группы изменения эндометрия матки: эндометриальную гиперплазию (endometrial hyperplasia (EH)) и эндометриальную неоплазию (endometrial neoplasia (EN)), в то время как G. Mutter с соавт. 2000 г. – эндометриальную гиперплазию (EH) и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)). EH является доброкачественной патологией эндометрии почти без риска развития рака эндометрии, в то время как EN/EIN – это предраковый процесс с высоким риском прогрессии (30%) [2].

В работе Перельмутера В.М., 2008 г. проведено исследование морфологических изменений эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интра-

эпителиальной неоплазии. Автором сделан вывод, что EIN может приобретать злокачественный фенотип при дополнительных генетических повреждениях, трансформируясь в эндометриальную аденокарциному. Диагноз EIN возможен только при наличии 2 признаков – уменьшения стромы менее чем на 45 % и атипии эпителия неопластических желез, и должен сопровождаться заключением «сложная атипическая гиперплазия эндометрия» [2].

Большинством исследователей хроническое воспаление рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для последующего развития гиперпластических и неопластических заболеваний. Однако, молекулярные механизмы, способствующие нарушению тканевого и клеточного гомеостаза с возникновением гиперпластических изменений при длительно текущей местной воспалительной реакции в эндометрии, изучены недостаточно. По мнению ряда авторов (Зуев В.М., 1998 г.; Бендарская К.С., 2006 г.), хронический эндометрит (ХЭ) имеет значение в возникновении гиперпластических процессов эндометрия.

По данным (Беляева Л.А., 1984 г.; Сидельникова В.М., 1986 г., 2005 г.; Владимирова Н.Ю., 1997 г.; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005 г.; Белоусов Д.М., 2006 г.), дисфункция стероидо-рецепторных систем эндометрия является одним из механизмов нарушения процессов пролиферации и секреторной трансформации слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите. Вследствие этого нарушается связывание гормонов (эстрадиола и прогестерона) и устраняется их действие на слизистую оболочку матки. В исследовании Ищенко Л.С., 2007 г., выявлено, что характерными для хронического эндометрита с отсутствием секреторных преобразований в эндометрии являются более выраженные морфологические и морфометрические изменения слизистой оболочки матки: значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез, выраженная воспалительная полиморфно-клеточная инфильтрация с тенденцией к диффузному расположению лимфоцитов, иногда с формированием очаговых скоплений, фибробластическая перестройка стромы и сосудов со снижением объемной плотности покровного эпителия, относительного объема желез, повышением уровня относительного объема соединительной ткани [1].

Современные методы молекулярной биологии позволяют эффективно проводить комплексный анализ определенного типа опухоли и ДНК-диагностику для конкретного пациента. Определенные молекулярные маркеры или их сочетание позволяют определить прогноз развития заболевания, подобрать оптимальную тактику лечения и разработать новые терапевтические средства.

Инактивация генов, ответственных за апоптоз, репарацию ДНК, адгезию и контактное торможение клеток, вследствие метилирования CpG-островков

промоторных и регуляторных областей этих генов является важнейшим событием модификации генома в процессе гипер- и неопластической трансформации ткани [5,7]. Аномальное метилирование CpG-островков в промоторах генов-супрессоров, вовлеченных в канцерогенез, приводит к подавлению их функционирования, при этом последовательность гена не меняется, но он перестает работать. Известно также, что метилирование генов является одним из наиболее ранних изменений, происходящих в клетке до морфологического проявления заболевания. Метилирование ряда ключевых генов, ответственных за функциональное ремоделирование ткани, вносит значительный вклад в появление морфологических признаков [5].

В ряде исследований убедительно показано, что хроническое воспаление сопровождается повышенным уровнем метилирования различных генов, в том числе относящихся к генам-супрессорам опухолевого роста.

Ген MLH1 (mutL homolog 1) находится в коротком плече 3-й хромосомы человека (3p21.3). В исследовании Капауа Т. (2003 г.) аномальное метилирование MLH1 обнаружено в 51% случаев при дисплазии шейки матки III ст. Чувствительность составляет 45%, специфичность – 93%.

Ген RASSF1, локализация 3p21.3, выступает посредником (модулятором) в эффектах апоптоза, кодируя проапоптотические белки. В исследованиях (Pijnenborg J.M.A., 2007 г., Suehiro Y., 2008 г.), частота метилирования RASSF1A при раке эндометрия достигает 85%. При гиперплазии эндометрия метилирование обнаруживалось в 50% случаев.

В исследовании комплекса генов RASSF1A, hMLH1, CDH13, HSPA2 и SOCS2 [10] метилирование было обнаружено по меньшей мере в 3 из 5 генов при раке эндометрия. Специфичность метода составила 80%, чувствительность – 100%.

В исследовании В.А. Пушкарева молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов генов GSTP1 выявил существенное повышение мутации при РЭ.

Ген p16 расположен в хромосоме 9p21 [11]. В исследовании К. Milde-langosch была отмечена редкая встречаемость экспрессии белка p16 в нормальном и гиперплазированном эндометрии и высокая (до 74%) – при аденокарциноме.

Изучение CDX1 при РЭ [13,14] показало достоверную корреляцию метилирования этого гена со степенью злокачественности и инвазивными свойствами опухоли и продолжительностью жизни больных.

Таким образом, ДНК-диагностика предоставляет возможность диагностировать патологические пролиферативные процессы в эндометрии на более ранних стадиях их развития, что позволяет дифференцированно подойти к выбору тактики ведения больных и патогенетической профилактики.

Литература:

- Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. 2007; 23 с.
- Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. // УДК: 618.14–007.61–018 Сибирский онкологический журнал. 2008. №5 (29) P.5
- Сидорова И.С., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Фен И. Клинико-морфологические особенности сочетанных гиперпластических заболеваний матки. // Журнал «Врач» 2010. август- P.40-41.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанын А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21-24
- Система генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний // Под ред. М.А.Пальцева и Д.В.Залетаева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 384 с.: ил.
- Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. 2007; 24 с.
- Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10-15
- Arafa M, Kridelka F, Mathias V, Vanbellinghen JF, Renard I, Foidart JM, Boniver J, Delvenne P. High frequency of RASSF1A and RARb2 gene promoter methylation in morphologically normal endometrium adjacent to endometrioid adenocarcinoma. Histopathology. 2008 Nov;53(5):525-32.
- Bozdogan O, Atasoy P, Ereku S, Bozdogan N, Bayram M. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. // Int J Gynecol Pathol. - 2002. - Vol.21, №4. - P.375-382.
- Fiegl H., Gattlinger C., Widschwendter A. et al. Methylated DNA Collected by Tampons-A New Tool to Detect Endometrial Cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2004; 13: 882.
- Kim S.N., You K.T., Kim H.G. Identification of Target Genes in the Endometri-Adenocarcinomas With Microsatellite Mutator Phe-Notype // Int. J. Gynecological Cancer. – 2005; 15 (Is.): 126.
- Nieminen TT, Gylling A, Abdel-Rahman WM, Nuorva K, Aarnio M, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Mecklin JP, Bützow R, Peltomäki P. //Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. Clin Cancer Res. 2009 Sep 15;15(18):5772-83.
- Yoshida H., Broaddus R., Cheng W. et al. Deregulation of the HOXA10 Homeobox Gene in Endometrial Carcinoma: Role in Epithelial-Mesenchymal Transition // Cancer Res. – 2006; 66: 889.
- Yutaka S., Okada T., Anno K. et al. Aneuploidy Predicts Outcome in Patients with Endometrial Carcinoma and Is Related to Lack of CDH13 Hypermethylation // Clinical Cancer Research. – 2008; 14; 3354.

COMBINATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Fen I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V., Unanyan A.L., Kudrina E.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU), State Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare and Social Development

Abstract: clinical morphological changes causing development of hyperplastic processes of endometrium are reviewed, According authors assumptions genetic modifications may have place in development of malignant processes in women reproductive system (e.g. endometrium cancer, cervical dysplasia etc.). Specific molecular markers or their combination can evaluate the prognosis of disease development, facilitate optimal treatment tactics and new therapeutical agents development.

Key words: endometrial hyperplasia, chronic endometritis, endometrial intraepithelial neoplasia, abnormal gene methylation