

### **Актуальность**

Изучение различных аспектов патогенеза гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ) является одной из актуальных задач, что обусловлено, прежде всего, неуклонным ростом заболеваемости РЭ. Рак эндометрия в последние годы занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивной системы после рака молочной железы. В России за последние 20 лет заболеваемость РЭ увеличилась в 2 раза и составляет 12,6 случая на 100 тыс. населения (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2002). В 2000 году на долю рака тела матки приходилось 6,5% всех случаев злокачественных новообразований, выявленных среди женского населения России.

В возрастном аспекте заболеваемость РЭ резко возрастает в интервале от 40-44 до 50-54 лет, увеличиваясь практически в 4 раза и достигает пика в 60-64 года (Берштейн Л.М., 2004). Особенностораживает тенденция к повышению заболеваемости РЭ у женщин репродуктивного возраста. По данным МНИОИ онкологии им. Герцена за десятилетний период наблюдений с 1989 по 1999 годы заболеваемость в возрастной группе до 29 лет увеличилась на 50% (Новикова Е.М. с соавт.; 2000; Чулкова О.В., 2003). В Беларуси, за период с 1996 по 2001 г. по сравнению с периодом 1989-1995 гг., количество больных РЭ в возрасте до 45 лет утроилось (Вишневская Е.Е., 2004). Причем нарастание заболеваемости РЭ не может быть объяснено только увеличением продолжительности жизни. Оно связано с прогрессирующим ростом таких “болезней цивилизации”, как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогемия, бесплодие, миома матки, генитальный эндометриоз в сочетании с такими метаболическими нарушениями, как ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет (Бохман Я.В., 1993; Серов В.Н., Прилепская В.Н и др., 1995; Корнеева Н.Е., Сперанская Н.В., 1997, Чернуха Г.Е., 1999; Берштейн Л.М., 2000; Чиссов В.И., 2002; Sardi et al., 1998). В то же время многие вопросы ранней диагностики, выделения групп повышенного онкологического риска по РЭ среди женщин разных возрастных периодов как в научном, так и организационно-методическом аспекте в настоящее до конца не решены.

Факторы риска развития гиперпластических процессов и РЭ в репродуктивном и перименопаузальном возрасте существенно отличаются от таковых в постменопаузе. Среди значимых клинических факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте ряд авторов выделяют высокий уровень образования, бесплодие, возраст наступления естественной менопаузы старше 53 лет, наличие избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета 2-го типа (Бохман Я.В., 1993, 2000; Brinton L. et al., 1992; Ferquhar C., Lethaby A., Sowter A. et al. 1993; Savelli L., P.Santini et al. 2003).

Среди факторов риска развития РЭ в молодом возрасте необходимо отметить первичное бесплодие, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, вегето-сосудистую дистонию по гипертоническому типу, гипотиреоз, склерокистозные яичники и фолликулярные кисты яичника (Адамян Р.Т., 1991; Погосян Н.Р., 2002; Вишневская Е.Е., 2004; Gambrell R., 1986; Wallach E., 1992; Ismail S., 1996; Lerner J., 1996; Jensen H. et al., 2000). В то же время при проведении хорошо спланированных и контролируемых исследований ряд перечисленных факторов не явились статистически значимыми в развитии гиперплазии и РЭ в этот возрастной период (Стрижова Н.В., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. 2002).

Важнейшими этиологическими факторами развития гиперпластических процессов и РЭ являются гормональные. Так, наиболее значимыми факторами в развитии этих заболеваний являются гиперандрогемия и гиперэстрогемия, причем наиболее существенна гиперэстрогемия в условиях абсолютной или относительной гипопрогестеронемии (Чернуха Г.Е., 1999; Чернобровкина А.Е., 1999; Вихляева Е.М., 2000; Берштейн Л.М., 2000, 2004; Новикова Е.Г. с соавт., 2004). Такие состояния наиболее часто встречаются в перименопаузе и ранней постменопаузе, когда изменяется не только соотношение эстрогены/прогестерон, но и качественно меняется эстрогенный профиль организма в сторону преобладания эстрогена над эстрадиолом, вследствие угасания синтеза

последнего в яичниках и активизации внегонадного синтеза эстрогенов в периферических тканях и тканях-мишенях (эндометрий, молочная железа) (Берштейн Л.М., 2000; Zhu B., 1998). Внегонадный синтез эстрогенов контролируется ферментами синтеза эстрогенов ароматазой и стероид сульфатазой (Sasano H., Kaga K., Sato S et al., 1996; Zhu B., 1998). В то же время данных об активности данных ферментов у больных с гиперпластическими процессами и РЭ особенно в репродуктивном периоде и перименопаузе практически нет.

Таким образом, противоречивость и неоднозначность данных о факторах риска, в том числе гормональных, скудность данных об активности ферментов синтеза эстрогенов при гиперпластических процессах и РЭ у больных различных возрастных периодов делают данную проблему актуальной как с точки зрения выяснения некоторых патогенетических аспектов формирования гиперпластических процессов и РЭ, так и практической – выделения объективных критериев онкологического риска по РЭ с учетом возрастного периода.

### **Цель исследования**

Выявить особенности гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возрастных периодов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности проявления гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возрастных периодов.
2. Выявить особенности гормонального статуса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в различные возрастные периоды.
3. Изучить активность ферментов синтеза эстрогенов – ароматазы и стероид сульфатазы – в эндометрии у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в различные возрастные периоды.
4. С помощью метода многомерной статистики выявить наиболее значимые факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия в различные возрастные периоды.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Впервые проведена сравнительная оценка гормонального статуса и активности ферментов синтеза эстрогенов (ароматазы и стероид сульфатазы) у больных с гиперпластическими и опухолевыми процессами эндометрия в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном возрастных периодах. Уточнены факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия с учетом современных представлений о гормональном канцерогенезе и экстрагонадном синтезе эстрогенов.

Впервые показано, что ароматаза-зависимый путь синтеза эстрогенов в эндометрии выявляется у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном возрастных периодах, а реальная гиперэстрадиолемиа - только у пациенток в перименопаузе и постменопаузе, что свидетельствует о значимости как гормональных нарушений, так и локального синтеза эстрогенов в развитии гиперпластических процессов в эти возрастные периоды.

Впервые показана роль ароматазного пути синтеза эстрогенов “in situ” в патогенезе развития рака эндометрия у больных всех возрастных периодов. Выявлено, что у больных раком эндометрия в постменопаузальном периоде значимыми становятся оба пути экстрагонадного синтеза эстрогенов – ароматазный и стероид сульфатазный.

Впервые выявлена зависимость между активностью ароматазы, стероид сульфатазы в опухолях эндометрия и стадией заболевания, что свидетельствует об участии данных ферментов в опухолевом росте и инвазии опухоли в миометрий. С помощью линейных классификационных функций выявлены факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия.

Показано, что общими факторами риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия являются: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, индекс массы тела. Для рака эндометрия значимыми факторами, кроме того, являются показатели, характеризующие состояние менструальной и репродуктивной функций, показатели уровня сывороточного эстрогена и прогестерона, а для гиперпластических процессов – уровень сывороточного эстрадиола.

### **Практическая значимость работы**

Полученные данные позволяют расширить представление о роли экстрагонадного синтеза эстрогенов в развитии гиперпластических процессов и рака эндометрия в различные возрастные периоды. Выявлены факторы риска развития гиперпластических процессов: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, уровень сывороточного эстрадиола, индекс массы тела. Для рака эндометрия – возраст, количество родов и аборт в анамнезе, возраст наступления менопаузы, активность ароматазы, уровень прогестерона, эстрогена, глобулина, связывающего половые стероиды и индекс массы тела. Это позволяет обосновать новые подходы с использованием объективных критериев к формированию групп повышенного онкологического риска у женщин различных возрастных периодов в условиях амбулаторно-поликлинической службы. Полученные результаты позволяют патогенетически обосновать новые подходы к лечению рака эндометрия с использованием ингибиторов ароматазы и стероид сульфатазы. Результаты исследования позволили выявить особенности клинического проявления рака эндометрия у больных различных возрастных периодов. Показано, что у пациенток репродуктивного периода, страдающих длительной дисфункцией яичников и бесплодием, и у пациенток в перименопаузе, имеющих миому матки в сочетании с обменно-эндокринными нарушениями, необходимо проведение морфологического исследования эндометрия с целью выявления рака этой локализации.

Результаты исследования внедрены в практику работы гинекологических отделений ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии, НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, МЛПМУ «Родильный дом №4».

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клиническими особенностями рака эндометрия у больных репродуктивного возраста являются снижение репродуктивной функции, высокая частота кистозных образований и доброкачественных опухолей яичников, редкое сочетание с миомой матки. Рак эндометрия у больных в перименопаузе и постменопаузальном периоде имеет сходные клинические параметры.

2. Ароматаза-зависимый путь экстрагонадного синтеза эстрогенов выявляется у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном возрастных периодах, а реальная гиперэстрадиолемиа - только в пери- и постменопаузе.

3. Ароматаза-зависимый путь экстрагонадного синтеза эстрогенов в эндометрии выявляется у больных РЭ всех возрастных периодов, стероид-сульфатазный у больных в постменопаузе.

4. Общими факторами риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия являются возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды и индекс массы тела. Для гиперпластических процессов, кроме того, значимым фактором риска является уровень эстрадиола, для рака эндометрия – уровень прогестерона, эстрогена и возраст наступления менопаузы.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены на обществе онкологов (г. Томск, 2003г.), межрегиональных и Всероссийских научно-практических

конференциях «Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии» (Барнаул, 2002), «Актуальные вопросы лабораторной медицины» (Томск, 2003), «Экстрагенитальная патология и репродуктивное здоровье женщины» (Томск, 2004), «Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2004), «Актуальные вопросы онкогинекологии» (Кемерово, 2004), «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ленинск-Кузнецкий, 2005), «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки» (Тюмень-Тобольск, 2005), на 5-м Международном конгрессе молодых ученых «Наука о человеке» (Томск, 2004), на 14-м Международном конгрессе ESGO (Istanbul, 2005).

### **Публикации**

Результаты исследования опубликованы в 9 печатных работах, отражающих основные положения диссертации, из них в 2 статьях в центральной печати.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 117 страницах машинописной печати и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель содержит 217 источников, из которых 95 отечественных и 122 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В соответствии с поставленными целью и задачами в работе было проведено комплексное обследование 224 женщин, обратившихся на консультативный прием и находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии и гинекологической клинике ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН с 2003 по 2005 год. Основной жалобой у всех пациенток были маточные кровотечения. Обследование больных проводилось по разработанной «Карте комплексного обследования», включающей оценку общесоматического и гинекологического статуса, анализ сопутствующей гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний, проявлений метаболического синдрома, наследственной патологии. Всем больным была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия и отдельным диагностическим выскабливаем с последующим морфологическим исследованием полученного соскоба.

В соответствии с Международной классификацией морфологического состояния эндометрия, основанной на структурных и цитологических изменениях эндометрия (ВОЗ, 1994) и Международной классификацией рака эндометрия FIGO (ВОЗ, 1992) и TNM (ВОЗ, 2002) было сформировано 6 клинических групп: I – больные раком эндометрия (68 человек); II – больные с простой и комплексной типичной гиперплазией эндометрия (58 человек); III – больные с простой и комплексной атипичной гиперплазией эндометрия (25 человек); IV – больные с железистыми полипами эндометрия (25 человек); V – 20 больных с атрофией эндометрия. Контрольную группу составили 29 пациенток без патологии эндометрия. В последующем больные II, III и IV групп были объединены в одну группу «Гиперпластические процессы», так как достоверных различий по клиническому проявлению, показателям гормонального статуса и уровню ферментов метаболизма эстрогенов среди больных этих групп получено не было.

В исследование не включались женщины, получавшие гормональную терапию по поводу гинекологической патологии в течение 3 последних месяцев, женщины с острым и хроническим эндометритом и эндометриозом. При формировании клинических групп исключались больные с диагностированным раком шейки матки, яичников и молочной железы. В связи с целью и задачами исследования в каждой из групп были выделены подгруппы больных репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального

периодов в соответствии с определением ВОЗ, 1990 г., дополненные Международным обществом по изучению менопаузы (МОИМ), 1999 года.

По морфологическому гистотипу у 61 больной (89,7%) была эндометриоидная аденокарцинома, у 7 (10,3%) больных – неэндометриоидный (серозо-папиллярный и мукоэпидермоидный) рак. Высокодифференцированная аденокарцинома была выявлена у 19 больных (31,1%), умереннодифференцированная аденокарцинома – у 29 (47,6%), низкодифференцированная у 13 (21,3%) больных. Всем больным раком эндометрия в зависимости от стадии процесса был выполнен радикальный объем противоопухолевого лечения. Распределение больных раком эндометрия по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных раком эндометрия по стадиям опухолевого процесса

Стадия	Количество больных (абс. ч.)	(%)
C-r in situ	12	17,6
IA	4	5,8
IB	30	44,2
IC	5	7,4
IIA	17	25
Все го	68	100

Гинекологическое исследование включало оценку жалоб, гинекологического статуса, анализ менструальной и репродуктивной функций. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате сложного сканирования “Aloka SSD 500” с трансабдоминальным (3,5 МГц) и эндовагинальным (5МГц) конвенксными датчиками (Япония) с оценкой длины, переднее-заднего размера, ширины матки, структуры миометрия, М-эхо, структуры яичников. Для количественной оценки степени ожирения рассчитывали индекс массы тела, исходя из роста-весовых показателей по формуле (Тетерин А.С., 2002)

$$\text{Индекс массы тела (ИМТ)} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}}.$$

Согласно рекомендациям ВОЗ, значения ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup> расценивались как соответствие веса норме, 25-27 кг/м<sup>2</sup> - избыточная масса тела, свыше 27 кг/м<sup>2</sup> - ожирение, причем ожирение I-II степени характеризовалось ИМТ=27-31 кг/м<sup>2</sup>. При ожирении III-IV степени ИМТ был выше 31 кг/м<sup>2</sup>. Забор материала для морфологического исследования проводился при выполнении гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала или при оперативном вмешательстве. Гистологические срезы готовились из парафиновых блоков по традиционной методике с окраской гематоксилин-эозином. В сыворотке крови, взятой утром, натощак до начала лечения определяли уровень половых стероидных гормонов (эстрогена, эстрадиола, прогестерона) и глобулина, связывающего половые стероиды (SSBG) с использованием коммерческих наборов для радиоиммунного и радиометрического анализа фирм “Immunotech” (Чехия) и “DSL” (США). При сохраненном менструальном цикле кровь забиралась преимущественно в лютеиновую фазу цикла. При нарушениях менструального цикла в репродуктивном периоде, в перименопаузе, а также в постменопаузе кровь забирала в любой день.

Индекс свободных эстрогенов рассчитывался по формуле (Сметник В.П., 1998)

$$\text{Индекс свободных эстрогенов (ИСЭ)} = \frac{[\text{эстрадиол}] \text{ (нмоль/л)}}{[\text{SSBG}] \text{ (нмоль/л)}} \times 100.$$

При интерпретации данных по уровням гормонов учитывали фазу менструального цикла. При невозможности определить фазу цикла на основании анамнестических данных, использовали данные морфологического исследования. Для определения ароматазной активности в эндометрии образцы нормального или патологически измененного эндометрия из операционной доставляли на льду в предельно короткий срок, расфасовывали по пластиковым пробиркам «Eppendorf», 1,5 мл, маркировали, немедленно замораживали и хранили при  $-60^{\circ}\text{C}$  в низкотемпературном холодильнике. Образцы эндометрия (около 80 мг) гомогенизировали в жидком азоте до порошкообразного состояния. Порошок экстрагировали 5-кратным объемом калий-фосфатного буфера ( $\text{pH}=7,5$ ). Гомогенат центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин при  $4^{\circ}\text{C}$ . Надосадок использовали для определения активности ароматазы радиометрическим методом (Ларионов А.А., 1997). Использованный в методике  $[\beta\text{-}^3\text{H}]$ -андростендион с молярной радиоактивностью не менее 30 Ci/mmol был синтезирован в лаборатории изотопного обмена Института молекулярной генетики РАН (г. Москва) по оригинальной методике (Шевченко В.П., 2005). Счет радиоактивности производили на тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA (Perkin Elmer, США). Белок определяли по Лоури. Активность фермента выражали в фмоль андростендиона/мг белка в час. В соответствии с рекомендациями, по выбранному методу было определено пороговое значение – 8 фмоль андростендиона/мг белка в час. Активность ароматазы менее 8 фмоль андростендиона/мг белка в час расценивалась как низкая, выше 8 фмоль андростендиона/мг белка в час – высокая. Для определения активности стероид сульфатазы образцы эндометрия (около 50 мг) гомогенизировали в жидком азоте до порошкообразного состояния. Порошок экстрагировали 6-кратным объемом 50mM Na-фосфатного буфера ( $\text{pH}=7,0$ ). Гомогенат центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин при  $4^{\circ}\text{C}$ . Надосадок использовали для определения активности стероид сульфатазы ароматазы радиометрическим методом (Barth A, 2000). Использованный в методике  $[\text{}^3\text{H}]$ -эстрон сульфат с молярной радиоактивностью не менее 70 Ci/mmol был синтезирован в лаборатории изотопного обмена Института молекулярной генетики РАН (г. Москва) по методу Rapadive G.N., 1998. Белок определяли по Лоури. Активность фермента выражали в фмоль эстрон сульфата/мг белка в час. Все результаты представлены в таблицах в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – ошибка среднего. При статистической обработке полученных результатов использовали следующие методы: критерий Шапиро– Вилкс для оценк нормальности распределения; критерий Стьюдента для независимых переменных - для оценки различий групп при нормальности распределения признака; критерий Манна – Уитни для оценки различий групп при отсутствии нормальности распределения признака; односторонний критерий Фишера – для оценки различий групп по качественным признакам. Для оценки тесноты (силы) связи между переменными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Построение решающих правил классификации в виде линейных классификационных функций с использованием дискриминантного анализа для оценки и отбора наиболее информативных признаков осуществлялось совместно с сотрудниками кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ: к.ф.м.н., доцентом В.А.Фокиным и С.В.Фоминой.

Весь материал получен и проанализирован лично автором.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических параметров выявил определенные особенности у больных с гиперпластическими процессами и РЭ в различные возрастные периоды. Основной жалобой у обследуемых больных были маточные кровотечения. У больных репродуктивного и перименопаузального периодов по типу гиперполименореи или дисфункциональных маточных кровотечений, в постменопаузе – ациклических кровянистых выделений. Болевой синдром наблюдался у 29,7% больных раком эндометрия, в основном в постменопаузе. В то же время наблюдалось и бессимптомное

течение. У больных раком эндометрия репродуктивного возраста оно встречалось в 50% случаев, в постменопаузе – 2,6% случаев. В группе больных с гиперпластическими процессами отсутствие жалоб наблюдалось у 22,2% пациенток, в основном постменопаузального периода. При анализе менструальной функции выявлено, что наибольшее значение имеет такой фактор, как позднее наступление менопаузы (старше 53 лет), наиболее часто встречающийся у больных РЭ. При оценке репродуктивного здоровья выявлено статистически достоверно снижение числа беременностей в анамнезе ( $2,88 \pm 0,70$ ), родов ( $1,23 \pm 0,23$ ) и аборт ( $1,55 \pm 0,50$ ) у больных РЭ репродуктивного возраста по сравнению с пациентками других возрастных групп, что созвучно и данным других авторов (Бохман Я.В., 1979; Вишневская Е.Е., 2004). У больных РЭ в перименопаузе не выявлено значительных отличий в репродуктивном здоровье по сравнению с пациентками соответствующих возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия, атрофией эндометрия и контрольной группой. При анализе структуры гинекологической заболеваемости у больных с гиперпластическими процессами эндометрия выявлена высокая частота сочетанной патологии – гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки - во всех возрастных группах, что подтверждается и данными литературы. Исследование эндометрия у больных, оперированных по поводу миомы матки, показало, что гиперплазия эндометрия обнаруживается в 4-62,5%, а атипическая до 13% (Мезинова Н.Н., 1985; Бохман Я.В., 1989; Сидорова И.С., 2002; Вишневская Е.Е., 2002; Берштейн Л.М., Зимарина Т.С., Цырлина Е.В. и др., 2004). Сочетание РЭ и миомы матки чаще встречалось у пациенток в перименопаузе (71%). У больных РЭ репродуктивного возраста удельный вес сочетанной патологии составил 31%. Согласно литературным данным, частота сочетания рака эндометрия и миомы матки по результатам операционного материала составляет от 16,2 до 64 % (Мезинова Н.Н., Патрушева А.С., 1985; Линева О.И., Пряничникова А.В., 2002; Koshiyama M., Morita Y., Kobashi Y., et al., 2001). Оценка возраста выявления миомы матки показала, что у большинства больных раком эндометрия миома матки была диагностирована в возрасте старше 40 лет (87,5% случаев), в возрасте 30-40 лет миома матки была выявлена в 12,8% случаев, а в возрасте 20-30 лет у больных раком эндометрия она не выявлялась ( $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля). В группе больных с гиперплазией эндометрия удельный вес пациенток с впервые выявленной миомой в 20-30 лет составил 3%, что в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). В возрасте 30-40 лет миома матки выявлена в 36% случаев, в группе контроля – в 40,5% ( $p > 0,05$ ). Средний возраст выявления миомы матки по группам практически не отличался, однако наибольшее его значение было выявлено в группе больных раком эндометрия 52,3 года, наименьшее – в группе контроля 41,18 лет. У больных с гиперплазией эндометрия средний возраст выявления миомы матки составил – 42,9 лет. Анамнез миомы матки был наиболее длительным у пациенток с гиперплазией эндометрия (5 лет), наименее длительным – у больных раком эндометрия (3,28 года). Однако достоверных отличий с группой контроля не получено. Основным вариантом расположения миоматозных узлов относительно толщины стенки матки во всех исследуемых группах было интрамуральное. Субсерозное расположение достоверно реже встречалось в группах больных раком эндометрия и с гиперплазией эндометрия. Субмукозное расположение узлов наиболее часто отмечалось в группе больных с гиперплазией эндометрия и в группе контроля (в 16,2 и 23% соответственно). В группе больных раком эндометрия частота субмукозного расположения узлов была в 2,8 раза реже, при сравнении с группой контроля. Наиболее высокая частота кистозных образований и доброкачественных опухолей яичников выявлена у больных РЭ репродуктивного возраста (75%). Она была достоверно выше по сравнению с группой больных с гиперпластическими процессами эндометрия независимо от возрастного периода. Фолликулярные кисты выявлялись в 18,1%, лютеиновые 4,2%, эндометриодные у 4.1%. Поликистоз яичников наблюдался в 16% случаев, гиперплазия тека-ткани в 32% случаев. Такие особенности в состоянии яичников у больных РЭ репродуктивного возраста позволяют предположить значимость гормональных

изменений, в первую очередь, обусловленных функционированием яичников, в развитии РЭ у этих больных (Чернуха Г.Е., 1999; Вишневская Е.Е., 2004). У больных РЭ перименопаузального и постменопаузального периода частота кистозных образований и доброкачественных опухолей яичников статистически значимо не отличалась от таковой у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, с атрофией эндометрия и неизменным эндометрием в соответствующие возрастные периоды. Достоверных данных по частоте аднексита, эрозий шейки матки и полипов цервикального канала в изучаемых группах не получено. Сравнительный анализ структуры экстрагенитальной патологии выявил, что нормальная массы тела была только у пациенток с атрофией эндометрия в перименопаузе. Во всех остальных группах ИМТ соответствовал избыточной массе тела или ожирению I-II степени. Анализ данных о частоте сахарного диабета показал статистически значимое различие его присутствия в репродуктивном возрасте между группами больных РЭ и гиперпластическими процессами эндометрия. Не выявлено различий по частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы между изученными группами. Полученные результаты подтверждают данные литературы о высоком удельном весе таких обменно-эндокринных нарушений, как ожирение, сахарный диабет, а также гипертоническая болезнь у больных с гиперпластическими процессами и РЭ (Бохман Я.В., 2000; Берштейн Л.М., 2000, Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К., 2000). Вместе с тем необходимо отметить, что наличие избыточной массы тела или ожирения, а также артериальной гипертонии, по-видимому, является значимым фактором риска развития этих заболеваний в основном у женщин перименопаузального и в меньшей степени относится к женщинам репродуктивного и постменопаузального периодов. Отсутствие каких-либо различий по частоте заболеваний щитовидной железы у больных изучаемых клинических групп свидетельствует об отсутствии патогенетической связи между патологией эндометрия и заболеваниями щитовидной железы (Стрижова Н.В., 2002). При анализе морфологических, прогностически наиболее значимых параметров, выявлено, что хотя доля более агрессивных неэндометриоидных опухолей повышается с возрастом, однако достоверных различий по частоте встречаемости этого гистотипа в разных возрастных группах не обнаружено. Однако частота высокодифференцированных аденокарцином у больных РЭ в перименопаузе была намного выше (63%), чем в постменопаузе (20%), ( $p < 0,05$ ). В отношении умеренно и низкодифференцированных карцином достоверных различий не получено. Имеется определенная тенденция к увеличению доли пациенток со II стадией заболевания с возрастом и соответственно к уменьшению доли преинвазивного рака, однако достоверных различий не получено. При анализе глубины инвазии опухоли в миометрий выявлено достоверное снижение этого показателя у больных РЭ в перименопаузе ( $0,45 \pm 0,11$  см) по сравнению с пациентками в постменопаузе ( $0,80 \pm 0,09$  см). Таким образом, анализ гистологического типа, степени дифференцировки, стадии заболевания и глубины инвазии опухоли в миометрий у больных РЭ в различные возрастные периоды выявил определенные особенности. Эти особенности затрагивали в основном опухоли эндометрия в перименопаузе. Опухоли у этих больных были в основном высокой степени дифференцировки, а средняя глубина инвазии опухолей в миометрий была значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем у больных РЭ в постменопаузе. Обращает на себя внимание тот факт, что никаких достоверных отличий в отношении морфологического гистотипа, степени дифференцировки, стадии и инвазии опухоли в миометрий не выявлено между больными РЭ в репродуктивном возрасте и перименопаузе, что позволяет говорить, об общем прогнозе у этих больных. Однако патогенез РЭ в репродуктивном возрасте и перименопаузе по-видимому различен, на что указывает значительное снижение фертильности у молодых больных РЭ, высокий процент бесплодия, высокая частота кистозных образований и доброкачественных опухолей яичников и редкое сочетание с миомой матки. В то же время для больных РЭ в перименопаузе не типичны нарушения репродуктивной функции, кистозные образования и доброкачественные опухоли яичников, а миома матки, наоборот, встречается более чем в 2/3 случаев. Выявленные

особенности в состоянии яичников у больных РЭ репродуктивного возраста позволяют констатировать большую значимость гормональных изменений, в первую очередь, обусловленных состоянием собственно яичников в развитии РЭ у этих больных (Чернуха Г.Е., 1999). Патогенез РЭ в перименопаузе и постменопаузе лишь в незначительной степени определяется гормонами, продуцируемыми в яичниках, тем более, что в постменопаузе их эстроген- и прогестеронсинтезирующая функция практически утрачивается (Берштейн Л.М., 2000; Савельева Г.М., 1998). Выявлены определенные различия при анализе гормонального статуса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли эстрогена в развитии гиперпластических процессов и РЭ. Уровень этого гормона был достоверно повышен у больных с гиперпластическими процессами в репродуктивном возрасте ( $58,7 \pm 13,0$  нг/мл) по сравнению с пациентками в постменопаузе ( $24,2 \pm 5,6$  нг/мл). У больных же РЭ в репродуктивном возрасте уровень сывороточного эстрогена был наоборот снижен ( $13,8 \pm 5,1$  нг/мл). В то же время уровень этого гормона был повышен у больных РЭ в постменопаузе ( $42,3 \pm 12,7$  нг/мл) по сравнению с пациентками с атрофией эндометрия в постменопаузе ( $22,9 \pm 5,7$  нг/мл), что созвучно данным литературы (Brody S., Carlstrom K., V.Uexkull, et al., 1993). Анализ уровня свободного, биологически доступного эстрадиола, который отражает ИСЭ, выявил реальную гиперэстрадиолемию только у пациенток с гиперпластическими процессами в перименопаузе ( $0,75 \pm 0,11$  нмоль/л) и постменопаузе ( $0,67 \pm 0,12$  нмоль/л), что свидетельствует о значимости гормональных нарушений именно у этих больных в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Низкий уровень SSBG был выявлен у больных РЭ в перименопаузе ( $45,3 \pm 7,8$  нмоль/л) по сравнению с пациентками аналогичного периода с гиперплазией ( $95,0 \pm 12,9$  нмоль/л) и без патологии эндометрия ( $70,1 \pm 11,7$  нмоль/л). У этих же больных был выявлен низкий уровень прогестерона ( $2,81 \pm 0,76$  нмоль/л), который был достоверно ниже по сравнению с больными РЭ в репродуктивном периоде ( $9,14 \pm 3,07$  нмоль/л) и постменопаузе ( $9,07 \pm 3,03$  нмоль/л), а также по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами ( $8,5 \pm 2,4$  нмоль/л) и атрофией эндометрия ( $11,1 \pm 2,0$  нмоль/л) в постменопаузе. Такие изменения в гормональном статусе у больных РЭ свидетельствуют об определенной роли гипопрогестеронемии в развитии РЭ в перименопаузе, что подтверждается данными литературы о значимости прогестеронотерапии в предупреждении прогрессии типичной гиперплазии в атипичную, а атипичной в рак, особенно в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе (Hale G., 2002; Horn L., 2004). Анализ активности ферментов синтеза эстрогенов (ароматазы, стероид сульфатазы) в нормальном, атрофичном, гиперплазированном и малигнизированном эндометрии показал, что активность ароматазы была значительно ниже в контрольной группе в перименопаузе ( $5,0 \pm 3,9$  фмоль андростендиона/мг белка в час) по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами ( $18,8 \pm 3,3$  фмоль андростендиона/мг белка в час) и РЭ в перименопаузе ( $24,4 \pm 3,9$  фмоль андростендиона/мг белка в час) (рис.1).

Активность ароматазы в группах с гиперпластическими процессами и РЭ практически не отличалась и была высокой во всех возрастных периодах, что может свидетельствовать о важности ароматаза-зависимого пути синтеза эстрогенов для формирования этой патологии эндометрия.

Достоверные различия между группами больных с гиперпластическими процессами и РЭ выявлены в отношении стероид сульфатазы (рис.2).

Активность этого фермента была чрезвычайно высокой у больных РЭ в постменопаузе ( $80,2 \pm 9,9$  фмоль андростендиона/мг белка в час), и достоверно отличалась, как от аналогичных показателей больных постменопаузального периода контрольной группы ( $18,7 \pm 3,0$  фмоль андростендиона/мг белка в час), больных с гиперпластическими процессами в постменопаузе ( $9,9 \pm 1,4$  фмоль андростендиона/мг белка в час), так и от больных РЭ других возрастных групп.

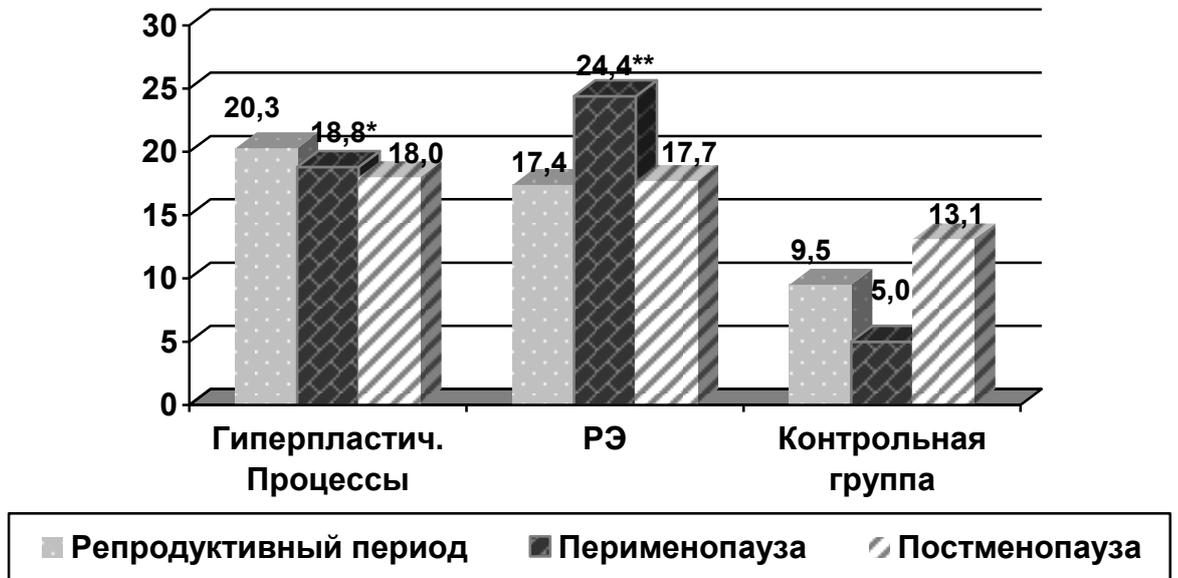


Рис. 1. Активность ароматазы у больных с гиперпластическими процессами и РЭ в различные возрастные периоды

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с пациентками без патологии эндометрия в репродуктивном возрасте ( $p < 0,05$ ), \*\* – достоверность различий по сравнению с пациентками без патологии эндометрия в перименопаузе ( $p < 0,05$ ).

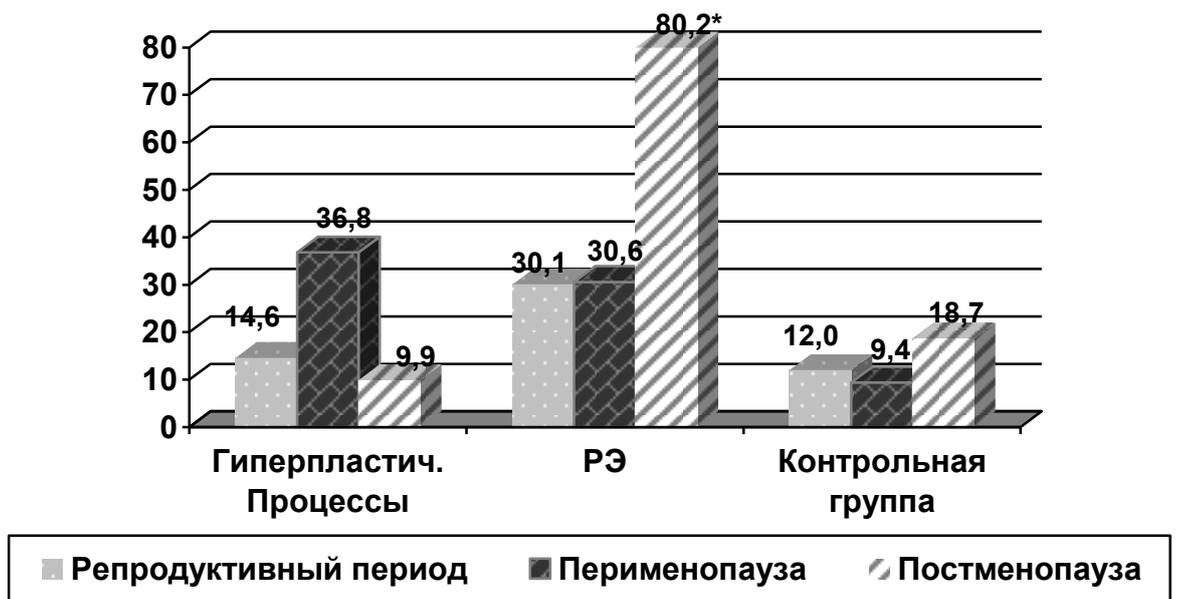


Рис. 2. Активность стероид сульфатазы у больных с гиперпластическими процессами и РЭ в различные возрастные периоды.

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с группами с атрофией эндометрия и в контроле в перименопаузе ( $p < 0,05$ ).

Выявлена определенная зависимость в активности ароматазы и стероид сульфатазы со стадией заболевания (табл. 2).

Активность стероид сульфатазы в опухолях эндометрия возрастает при инвазии опухоли в миометрий ( $78,1 \pm 27,0$  фмоль андростендиона/мг белка в час) и достоверно увеличивается при распространении опухолевого процесса на шейку матки при II стадии ( $83,1 \pm 18,3$  фмоль андростендиона/мг белка в час) ( $p < 0,05$ ). Активность ароматазы более высока при преинвазивном раке эндометрия «Cr in situ» – ( $22,0 \pm 4,40$  фмоль андростендиона/мг белка в час), ( $p < 0,05$ ), при вовлечении в опухолевый процесс

миометрия при I стадии она несколько снижается ( $14,9 \pm 2,35$  фмоль андростендиона/мг белка в час) и достоверно увеличивается при II стадии, когда опухолевый процесс распространяется на шейку матки ( $26,5 \pm 6,20$  фмоль андростендиона/мг белка в час), ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты позволяют предположить, что оба фермента играют определенную роль в опухолевом росте и инвазии опухоли как в миометрий, так и при вовлечении в опухолевый процесс шейки матки.

Таблица 2

Активность ферментов синтеза эстрогенов в зависимости от стадии заболевания у больных раком эндометрия (M±m)

Стадия заболевания	Ферменты	
	Ароматаза (фмоль андростендиона/мг белка в час)	Стероид сульфатаза (фмоль андростендиона/мг белка в час)
«Cr in situ»	22,0±4,40	17,1±8,87
I стадия	14,9±2,35	78,1± 27,0
II стадия	26,5±6,20*	83,1± 18,3**

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с I стадией заболевания ( $P < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий по сравнению с «Cr in situ» ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа клинко-морфологических, гормональных и биохимических факторов в изучаемых группах, выявлены как межгрупповые, так и возрастные различия. В контрольной группе выявлено большое количество корреляционных связей между отдельными клиническими параметрами, а так же много внутренних корреляционных связей, характеризующих гормональный гомеостаз в целом (табл.3).

Таблица 3

Спектр, характер корреляционных взаимосвязей и значение коэффициента корреляции Спирмена (R) между клиническими, гормональными и биохимическими параметрами у пациенток контрольной группы в различных возрастных периодах

Репродуктивный период	Перименопауза	Постменопауза
ИМТ – прогестерон (R=0,610)	Mens – SSBG (R=0,510)	E1 --- menopause (R=-0,811)
Кол-во родов – анамнез по миоме (R=0,569)	Кол-во родов – наличие миомы матки (R=0,402)	E1 – анамнез по миоме (R=0,829)
E2 – прогестерон (R=0,659)	E2 – прогестерон (R=0,570)	SSBG ---- анамнез по миоме (R=-0,866)
E2 – ИСЭ (R=0,914)	E2 – SSBG (R=0,481)	E2 – ИСЭ (R=0,933)
E2 – ИМТ (R=0,484)	E2 – ИСЭ (R=0,697)	
Прогестерон – ИСЭ (R=0,518)		

Примечание: – положительные корреляционные связи,----- отрицательные корреляционные связи, ИМТ – индекс массы тела, E1 – эстрон, E2 – эстрадиол, ИСЭ – индекс свободных эстрогенов, SSBG – глобулин, связывающий половые стероиды, mens –

возраст менархе, менопауза – возраст наступления менопаузы. В таблице представлены только статистически значимые корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,05$ ).

В репродуктивном периоде и перименопаузе большинство корреляционных взаимосвязей ассоциировано с сывороточным уровнем эстрадиола. Выявлена взаимосвязь уровня эстрадиола с прогестероном ( $R=0,659$ ,  $R=0,570$  соответственно), с индексом свободных эстрагенов ( $R=0,914$ ,  $R=0,697$  соответственно) и с ИМТ ( $R=0,484$ ).

В постменопаузе преобладают корреляционные связи с уровнем сывороточного эстрогена, что, по-видимому, объясняется изменением эстрогенного профиля сыворотки крови с доминированием эстрогена в постменопаузе. Выявлена обратная взаимосвязь уровня эстрогена и возрастом наступления менопаузы ( $R=-0,811$ ), с длительностью анамнеза по миоме матки ( $R=0,829$ ).

Необходимо отметить, что в этих клинических группах не выявлено взаимосвязей между активностью ферментов синтеза эстрогенов и клинико-гормональными параметрами. Такая особенность объясняется низким уровнем активности этих ферментов в нормальном и атрофичном эндометрии. Спектр и характер корреляционных связей у больных гиперпластическими процессами различных возрастных групп представлены в (табл.4).

Таблица 4

Спектр, характер корреляционных взаимосвязей и значение коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ) между клиническими, гормональными и биохимическими параметрами у больных с гиперпластическими процессами эндометрия разных возрастных периодов

Репродуктивный период	Перименопауза	Постменопауза
ИМТ- E2 ( $R=0,426$ )	E2 ----mens	Роды – mens
ИМТ---- анамнез по миоме	( $R=-0,490$ )	( $R=0,345$ )
( $R=-0,596$ )	ИСЭ---mens ( $-0,445$ )	E2 – ИСЭ
Кол-во беременностей –	Прогестерон---mens	( $R=0,851$ )
ароматаза ( $0,440$ )	( $R=-0,415$ )	Прогестерон –
Кол-во беременностей – анамнез	SSBG----ароматаза	ИСЭ ( $R=0,727$ )
по миоме ( $R=0,524$ )	( $R=-0,463$ )	
Кол-во беременностей – наличие	E2 – ИСЭ ( $R=0,816$ )	
миомы матки ( $R=0,390$ )	E2 – SSBG	
Наличие миомы матки --- sulf	( $R=0,337$ )	
( $R=-0,798$ )		
Кол-во абортотв – ароматаза		
( $R=0,421$ )		
Кол-во абортотв – наличие миомы		
матки ( $R=0,418$ )		
Кол-во абортотв – анамнез по		
миоме ( $R=0,596$ )		
E1 – E2 ( $R=0,720$ )		
E1 – прогестерон ( $R=0,579$ )		
E2 – ИСЭ ( $R=0,923$ )		
Прогестерон – ИСЭ ( $R=0,609$ )		
Прогестерон – E2 ( $R=0,674$ )		

Примечание: — положительные корреляционные связи, ----отрицательные корреляционные связи, ИМТ – индекс массы тела, E1 – эстрон, E2 – эстрадиол, ИСЭ – индекс свободных эстрогенов, SSBG – глобулин, связывающий половые стероиды, mens – возраст менархе, sulf – стероид сульфатаза, менопауза – возраст наступления менопаузы. В таблице представлены только статистически значимые корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,05$ ).

Как видно из представленных данных, у больных гиперпластическими процессами в репродуктивном периоде отмечено много корреляционных взаимосвязей с такими

параметрами как наличие миомы и длительность анамнеза по миоме. Выявлены взаимосвязи наличия миомы с количеством беременностей и количеством абортов ( $R=0,390$ ,  $R=0,418$  соответственно), продолжительностью анамнеза по миоме с индексом массы тела и количеством абортов ( $R=-0,596$ ,  $R=0,418$  соответственно), что подчеркивает значимость наличия патологии миометрия в развитии гиперпластических процессов в этом возрастном периоде.

Обращает на себя внимание наличие корреляционных взаимосвязей между активностью ароматазы, стероид сульфатазы и клиническими параметрами. Выявлена взаимосвязь между уровнем ароматазы и количеством беременностей ( $R=0,440$ ), наличием миомы матки и уровнем сульфатазы ( $R=-0,798$ ).

У пациенток с гиперпластическими процессами в перименопаузе активность ароматазы коррелировала только с гормональными параметрами. Выявлена корреляционная взаимосвязь между активностью ароматазы и уровнем глобулина, связывающего половые стероиды ( $R=-0,463$ ). Отмечены корреляционные взаимосвязи с таким клиническим параметром, как возраст менархе. Этот параметр коррелировал с уровнем прогестерона ( $R=-0,415$ ), уровнем эстрадиола ( $R=-0,490$ ), индексом свободных эстрогенов ( $R=0,85$ ), с индексом свободных эстрогенов ( $R=-0,445$ ). У больных с гиперпластическими процессами в постменопаузе количество корреляционных взаимосвязей невелико, и в основном они относились к гормональному статусу. Выявлена взаимосвязь эстрадиола с индексом свободных эстрогенов ( $R=0,851$ ), прогестерона с индексом свободных эстрогенов ( $R=0,727$ ).

Спектр и характер корреляционных взаимосвязей у больных раком эндометрия различных возрастных периодов представлены в табл. 5.

Таблица 5

Спектр, характер корреляционных взаимосвязей и значение коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ) между клинико-морфологическими, гормональными и биохимическими параметрами у больных раком эндометрия разных возрастных периодов

Репродуктивный период	Перименопауза	Постменопауза
ИМТ--- стадия ( $R=-0,896$ )	Инвазия --- кол-во беременностей ( $R=-0,558$ )	ИМТ---menopause ( $R=-0,446$ )
Mens ---- прогестерон ( $R=-0,757$ )	Инвазия --- кол-во родов ( $R=-0,577$ )	Инвазия – анамнез по миоме ( $R=0,397$ )
E2 – прогестерон ( $R=0,786$ )	Инвазия --- кол-во абортов ( $R=-0,528$ )	Наличие миомы – E1 ( $R=0,528$ )
E2 – SSBG ( $R=0,714$ )	Инвазия --- ароматаза ( $R=-$ $0,378$ )	E2 – ИСЭ ( $R=0,828$ )
	Стадия --- наличие миомы ( $R=-0,488$ )	E2 – прогестерон ( $R=0,595$ )
	Степень дифференцировки – E1 ( $R=0,592$ )	Прогестерон – ИСЭ ( $R=0,373$ )
	E2 – наличие миомы ( $R=0,499$ )	ИСЭ ---SSBG ( $R=-0,454$ )
	E1 - Ароматаза ( $R=0,599$ )	E1 – sulf ( $R=0,512$ )
	E1 ---- прогестерон ( $R=-0,770$ )	
	ИСЭ – E2 ( $R=0,718$ )	
	E2 – SSBG ( $R=0,740$ )	

Примечание: - положительные корреляционные связи, ----отрицательные корреляционные связи, ИМТ - индекс массы тела, E1 – эстрон, E2 – эстрадиол, ИСЭ – индекс свободных эстрогенов, SSBG – глобулин, связывающий половые стероиды, mens –

возраст менархе, sulf – стероид сульфатаз. В таблице представлены только статистически значимые корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,05$ ).

Анализ корреляционных связей в группе больных РЭ в репродуктивном периоде выявил достаточно малое их количество. В основном они были ассоциированы со стадией заболевания и индексом массы тела ( $R = -0,896$ ). Кроме того выявлены взаимосвязи, характеризующие гормональный гомеостаз: эстрадиол и прогестерон ( $R = 0,786$ ), эстрадиол и глобулин, связывающий половые стероиды ( $R = 0,714$ ).

В отличие от этого у больных РЭ перименопаузального возраста выявлено большое количество корреляционных связей. Значительное количество корреляций связано с такими клиническими параметрами, как наличием миомы матки и стадией процесса ( $R = -0,488$ ), наличием миомы матки и эстрадиолом ( $R = 0,499$ ), кроме того, у этих больных выявлено большое количество связей с традиционными прогностическими параметрами (стадия процесса, глубина инвазии и степень дифференцировки опухолевого процесса). Интересно, что в этом возрастном периоде глубина инвазии опухоли в миометрий коррелировала наряду с показателями, характеризующими состояние репродуктивной функции: с количеством беременностей ( $R = -0,558$ ), количеством родов ( $R = -0,577$ ), количеством аборт ( $R = -0,528$ ) и активностью ароматазы в опухоли. Выявлена взаимосвязь ароматазы с глубиной инвазии ( $R = -0,378$ ), кроме того, активность ароматазы в опухоли коррелировала с уровнем эстрогена в сыворотке крови ( $R = 0,599$ ).

У больных РЭ в постменопаузе в основном доминируют взаимосвязи, ассоциированные с гормональными показателями и миомой матки. Выявлены взаимосвязи с таким параметром, как содержание эстрогена в сыворотке крови и индексом свободных эстрогенов ( $R = 0,528$ ), эстроном и прогестероном ( $R = 0,595$ ). Также выявлены корреляции между продолжительностью анамнеза по миоме и инвазией опухоли в миометрий ( $R = 0,397$ ), наличием миомы матки и содержанием эстрадиола в сыворотке крови ( $R = 0,528$ ) что, по-видимому, объясняется более четким распределением больных РЭ в этом возрасте на 2 патогенетических типа. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между активностью стероид сульфатазы в опухоли и уровнем эстрогена в сыворотке крови ( $R = -0,512$ ), что свидетельствует о гормональной регуляции активности ароматазы и стероид сульфатазы в опухоли, но по характеру корреляционных связей можно предположить, что эта регуляция различна.

Для выявления факторов риска развития гиперпластических процессов и РЭ использовали дискриминантный анализ с формированием решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ). Показатели, включенные в ЛКФ, имели Wilks' Lambda больше Wilks' Lambda критического для данной модели и имели достоверный уровень значимости ( $p < 0,05$ ). Показатели, включенные в ЛКФ в отношении больных с гиперпластическими процессами представлены в табл. 6.

Таблица 6

Оценка информативности показателей, включенных в линейную классификационную функцию, в отношении больных с гиперпластическими процессами эндометрия

Признаки	Wilks' Lambda
Возраст	0.743160
Активность ароматазы	0.745616
Уровень глобулина, связывающего половые стероиды	0.652080
Менструальный статус	0.637979
Уровень эстрадиола	0.607739
ИМТ	0.600453

Wilks' Lambda критический = 0.57749.

Анализ полученных данных выявил, что для больных гиперпластическими процессами наиболее значимыми факторами были: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, менструальный статус, уровень эстрадиола в сыворотке крови, а так же индекс массы тела. Показатели, включенные в ЛКФ в отношении больных раком эндометрия, представлены в табл. 7.

Оценка информативности показателей, включенных в классификационную функцию, в отношении больных раком эндометрия

Таблица 7

в линейную

Признаки	Wilks' Lambda
Возраст наступления менопаузы	0.432033
Наличие миомы матки	0.419724
Активность ароматазы	0.410902
Возраст	0.404424
Кол-во родов в анамнезе	0.417612
Уровень SSBG	0.402819
Кол-во абортгов в анамнезе	0.389828
Уровень эстрогена	0.389800
Уровень прогестерона	0.391862
ИМТ	0.390251

Wilks' Lambda критический = 0.37075.

Как видно из таблицы, для больных РЭ наиболее информативными показателями (с уровнем значимости  $p < 0,05$ ) были: возраст, наличие миомы матки, возраст наступления менопаузы, активность ароматазы в эндометрии, уровень сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды, прогестерона, эстрогена, а также индекс массы тела.

Таким образом, анализ факторов риска развития гиперпластических процессов и РЭ выявил ряд общих показателей: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, ИМТ. В то же время показатели, характеризующие состояние менструальной и репродуктивной функции были значимыми факторами риска развития только для РЭ. При анализе гормональных параметров для развития гиперпластических процессов наиболее значимым был уровень сывороточного эстрадиола, а для развития РЭ – уровень сывороточного эстрогена и прогестерона.

## ВЫВОДЫ

1. Частота сочетания миомы матки и рака эндометрия в репродуктивном периоде составила 31%, а в перименопаузальном – 71% ( $p < 0,05$ ), а сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами было высоким как в репродуктивном (90%), так и перименопаузальном периодах (88%).
2. В анамнезе у больных раком эндометрия репродуктивного периода первичное бесплодие составило 28,5%, в перименопаузальном – 7,2% ( $p < 0,05$ ). Частота кистозных образований и доброкачественных опухолей яичников 75 и 41% соответственно ( $p < 0,05$ ).
3. Частота высокодифференцированной карциномы у больных РЭ в перименопаузе была достоверно выше (63%), чем у больных РЭ репродуктивного периода (29%) и постменопаузе (20%), а глубина инвазии опухоли в миометрий – достоверно ниже. Не выявлено статистически значимых различий в отношении морфологического гистотипа, стадии и инвазии опухоли в миометрий между больными РЭ в репродуктивном и перименопаузальном периодах.
4. Гиперэстрогемия выявлена у больных с гиперпластическими процессами в пери- и постменопаузе. У больных РЭ репродуктивного периода уровень сывороточного эстрогена ( $13,8 \pm 5,1$  нг/л) был достоверно снижен по сравнению с пациентками в перименопаузе

(66,2±15,9 нг/л). У больных раком эндометрия в перименопаузе выявлен низкий уровень прогестерона и глобулина, связывающего половые стероиды.

5. Активность ароматазы была одинаково высокой при гиперпластических процессах и раке эндометрия во всех возрастных периодах. Активность стероид сульфатазы у больных раком эндометрия была достоверно выше только у больных в постменопаузальном периоде ( $80,2 \pm 9,9$  фмоль андростендиона/мг белка в час). У больных раком эндометрия выявлена зависимость между активностью ароматазы, стероид сульфатазы и стадией заболевания.

6. Факторами риска развития гиперпластических процессов на основании дискриминатного анализа являются: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, уровень сывороточного эстрадиола и индекс массы тела.

7. Факторы риска развития рака эндометрия на основании дискриминатного анализа являются: возраст, количество родов и аборт в анамнезе, возраст наступления менопаузы, активность ароматазы, уровень прогестерона, эстрогена, глобулина, связывающего половые стероиды и индекс массы тела.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. На основании проведенных исследований с помощью дискриминатного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия: возраст, активность ароматазы, уровень глобулина, связывающего половые стероиды, уровень сывороточного эстрадиола, индекс массы тела. Для рака эндометрия: возраст, количество родов и аборт в анамнезе, возраст наступления менопаузы, активность ароматазы, уровень прогестерона, эстрогена, глобулина, связывающего половые стероиды, индекс массы тела

2. Выявленные факторы должны учитываться при формировании групп риска по развитию гиперпластических процессов и рака эндометрия и могут быть использованы для разработки математических моделей прогнозирования онкологического риска.

3. У пациенток репродуктивного периода, страдающих длительной дисфункцией яичников и бесплодием, и у пациенток перименопаузального периода, имеющих миому матки в сочетании с обменно-эндокринными нарушениями, необходимо проведение морфологического исследования эндометрия с целью своевременного выявления рака этой локализации.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ароматазная активность в эндометрии и перспективы использования ингибиторов ароматазы в лечении больных раком эндометрия //Материалы конференции «Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии» - Томск, 2001.-С.70-72 (соавт. Л.А. Коломиец, Бочкарева Н.В.).

2. Ароматазная активность в гиперплазированной и малигнизированной эндометрии на фоне фибромиомы //Сибирский медицинский журнал.-2002.-№4.-С.26-29 (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Иванова С.В., Кондакова И.В.).

3. Ароматазная активность в эндометрии как объективный критерий формирования группы повышенного риска развития рака тела матки. //Рак репродуктивных органов: профилактика, диагностика, лечение: Материалы региональной научно-практической конференции, НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (19-20 сентября 2002).- Томск: Изд-во НТЛ, 2002.-С.26-27 (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Иванова С.В., Кондакова И.В.).

4. Ароматазная активность у больных гиперпластическими и атрофическими процессами эндометрия как объективный критерий формирования группы повышенного онкологического риска. //Материалы IX Всероссийской конференции «Гормонозависимые опухоли» - Санкт-Петербург, 2002. -С. 206-209. (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Иванова С.В., Кондакова И.В., Стуканов С.Л.).

5. Aromatase activity as an objective parameter for determining group at risk for endometrial cancer. //XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry and XXXV Nordic Conference on Coagulation. Abstracts and summaries. - Reykjavik, 2002. -P.139-140. (in cooperation with Bochkareva N., Kolomijets L., Kondakova I., Ivanova S., Stukanov S.).

6. Ароматазная активность у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия //Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии» /Ред. профессор, засл. врач РФ А.Ф. Лазарев. – Барнаул, 2002.-С.133-134 (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Иванова С.В., Кондакова И.В., Стуканов С.Л.).

7. Активность ароматазы в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии на фоне миомы: перспективы использования ингибиторов ароматазы //Материалы всероссийской научно-практической конференции «Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии». - Томск: НТЛ, 2003. - С. 44-45 (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Иванова С.В., Кондакова И.В., Стуканов С.Л.).

8. Половые гормоны при сочетанной патологии эндометрия и миометрия //Материалы российской научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии». - Томск: НТЛ, 2004. - С.75-76. (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Старова А.Б., Кондакова И.В., Стуканов С.Л.)

9. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных с типичной и атипичной гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки // Сибирский медицинский журнал. - 2004. -№ 5.-С. 22-25. (соавт. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Старова А.Б., Кондакова И.В.).

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

ИМТ – индекс массы тела;

ИСЭ – индекс свободных эстрогенов;

ЛКФ – линейные классификационные функции;

РЭ – рак эндометрия;

Е1 – эстрон;

Е2 – эстрадиол;

SSBG – глобулин, связывающий половые стероиды;

ЛКФ – линейные классификационные функции;

СТГ – соматотропный гормон;

АА – ароматазная активность;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

Е1 – эстрон;

Е2 – эстрадиол;

ФСГ – фоллокулостимулирующий гормон;

FIGO – международная классификация;

Аго – ароматаза;

Sulf – стероид сульфатаза;

ПГ – прогестерон;

ХВННК – хроническая венозная недостаточность нижних конечностей;

ЗЩЖ – заболевания щитовидной железы;

ГБ – гипертоническая болезнь;

Б – количество беременностей;

Р – количество родов;

А – количество абортот;

М1 – наличие миомы;

М2 – продолжительность анамнеза по миоме

