

**Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей

## **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

УДК 618.14:618.173

Проведено когортное ретроспективное исследование историй болезни 200 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет с верифицированным гиперпластическим процессом в эндометрии (67 пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии, 66 женщин со сложной гиперплазией без атипии и 67 пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия). Контрольную группу составили 120 пациенток, у которых, по данным морфологического исследования, гиперплазии эндометрия не было выявлено. Для выявления связи между факторами риска и риском развития гиперпластических процессов эндометрия, нами были рассчитаны показатели относительных рисков (шансы развития гиперпластических процессов эндометрия). Показано, что у пациенток с различными метаболическими нарушениями, имеющими высокий инфекционный индекс, а также страдающими длительными нарушениями менструальной функции, хроническим эндометритом, миомой матки и эндометриозом риск развития гиперпластического процесса в эндометрии значительно превышает среднепопуляционный.

*Ключевые слова:* перименопауза, гиперплазия эндометрия, риск развития гиперплазии эндометрия.

**L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova**

## **PROGNOSTIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN PERIMENOPAUSE**

A cohort retrospective study of case histories was conducted in 200 patients aged 41–53 with a verified endometrial hyperplastic process (67 patients with simple endometrial hyperplasia, without atypia; 66 women with complex hyperplasia without atypia and 67 with atypical endometrial hyperplasia). A control group comprised 120 patients in whom no endometrial hyperplasia was revealed. To reveal the link between risk factors and endometrial hyperplasia, we calculated the indices of relative risk. Patients with various metabolic abnormalities, high infectious index, prolonged abnormalities of menstrual function as well as with chronic endometritis, uterine myoma and endometriosis, showed a higher risk of an endometrial hyperplastic process compared with the average population risk.

*Key words:* perimenopause, endometrial hyperplasia, risk for endometrial hyperplasia.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в перименопаузе является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин переходного возраста [1, 5, 6, 8, 9, 10, 12]. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномичных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 2, 6, 8, 12].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [1, 2, 5, 10, 11, 12], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [10, 12]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150 тыс. новых больных раком тела матки, и 42 тыс. женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65–69 лет и составляет 68,7 случая на 100 тыс. женщин [10]. В 20–25 % случаев заболевание диагностируют у женщин переход-

ного возраста, в 5 % – у больных в возрасте моложе 40 лет.

С современных позиций гиперплазия эндометрия (ГЭ) рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин. Одним из наиболее значимых факторов, с которым напрямую связывают риск развития данной патологии, является перименопаузальный период, когда в результате сложившихся гормональных перестроек создаются предпосылки для возникновения гиперпластических процессов в репродуктивной системе [6, 8, 12].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Разработать алгоритм прогнозирования развития ГПЭ в перименопаузе на основании расчета показателей относительных рисков.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для выявления факторов риска развития ГПЭ в перименопаузе проведено когортное ретроспективное исследование историй болезни

пациенток, в возрасте от 41 до 53 лет, поступивших в гинекологические отделения клиники № 1 ВолгГМУ, МУЗ КБ СМП № 7 Волгограда и гинекологического отделения ВОКПЦ № 2 за период с 2001 по 2010 гг. по поводу данного заболевания. Средний возраст пациенток составил  $(48,12 \pm 2,15)$  лет. Показанием к плановой госпитализации явилось наличие эхографических признаков гиперплазии эндометрия у 10,6 % пациенток, для экстренной госпитализации – наличие маточных кровотечений различного характера у 89,4 % обследованных.

На основании результатов гистологического исследования соскобов из полости матки нами были отобраны 320 историй болезни и сформированы следующие группы: основная, состоящая из 200 пациенток с верифицированным гиперпластическим процессом в эндометрии, и контрольная, состоящая из 120 пациенток, у которых, по данным морфологического исследования, гиперплазии эндометрия не было выявлено. В зависимости от степени выраженности патологического процесса в эндометрии, основная группа была разделена на три подгруппы: первая подгруппа включала 67 женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипии; вторая подгруппа – 66 пациенток со сложной гиперплазией эндометрия без атипии; третья подгруппа состояла из 67 женщин с атипичской гиперплазией эндометрия.

Ретроспективный анализ историй болезни включал изучение анамнестических данных и выявление социально-средовых, наследственно-генетических факторов риска; факторов риска, обусловленных отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и отягощенным соматическим статусом.

Среди обследованных пациенток основной группы и группы контроля преобладали женщины интеллектуального труда (68 и 55,8 % соответственно). При изучении условий труда пациенток с ГПЭ выявлено наличие вредных производственных факторов (производственный шум, вибрация, химические вредности, тепловое воздействие и работа с компьютером) у 69 (34,5 %) женщин основной группы и у 25 (20,8 %) обследованных контрольной группы.

Обращает на себя внимание высокая частота стрессовых ситуаций, отмеченная у 192 (96 %) пациенток основной группы, в то время как у женщин контрольной группы они выявлены в 84,2 % случаев. Следует отметить, что у пациенток основной группы, стрессы нередко предшествовали началу нарушений менструального цикла, либо приводили к их прогрессированию, а также в ряде случаев провоцировали появление признаков метаболического синдрома. Основными стрессорными факторами явились: начало половой жизни, бытовые факторы, искусственное прерывание беременности, самопроизвольные выкидыши, роды, смерть близких родственников.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития гиперпластических процессов эндометрия выше у женщин, занятых интеллектуальным трудом, сопряженным с различными вредными производственными и стрессовыми факторами.

Формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как генетических, так и эпигенетических факторов [6]. Проведено изучение наследственной предрасположенности у больных с ГПЭ. Выявлены выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных основной группы. Так, ожирением страдали 70,2 %, вегето-сосудистыми нарушениями – 64,9 %, различные нарушения менструальной функции выявлены у 21,8 % матерей обследованных пациенток основной группы, что было достоверно выше, чем у матерей больных группы контроля. Обращает на себя внимание высокий процент гиперпластических процессов в репродуктивных органах у матерей пациенток основной группы. Так, миома матки выявлена у 26,1 % матерей, гиперпластические процессы эндометрия – у 11,7 %, а эндометриоз матки – в 8,5 % случаев.

Так как основными признаками повреждения гипоталамической регуляции являются вегето-сосудистые, нейроэндокринные и метаболические нарушения, то результаты наших исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо-гипофизарной регуляции у близких родственников наших пациенток. Таким образом, нейроэндокринная патология матери может служить фактором риска нарушения репродуктивного здоровья последующего потомства и, как следствие, приводить к развитию гиперпластических процессов в репродуктивных органах в перименопаузальном периоде.

Существует точка зрения о том, что развитие изменений в гормонозависимых органах связано с нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, в генезе которых могут играть роль антенатальные факторы, такие как недоношенность и родовой травматизм плода. Подробное изучение анамнеза больных позволило выявить тот факт, что масса тела при рождении в пределах нормы была лишь у 127 (63,5 %) женщин основной группы, и у 95 (79,2 %) пациенток контрольной группы. Каждая четвертая больная (26 %) основной группы имела при рождении массу тела более 4000 г, что было достоверно выше, чем в группе контроля (12,5 %). Неблагоприятное влияние избыточной массы тела при рождении на становление репродуктивной функции выявлено и в других исследованиях [6, 10].

У пациенток с ГПЭ выявлена более высокая частота встречаемости инфекционно-вирусных заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость ОРВИ в основной группе

составила 96 %, в группе контроля – 84,2 %. У женщин основной группы хронический тонзиллит встречался в три раза чаще, чем в контрольной группе. Среди детских инфекций у больных с гиперплазией эндометрия доминировали: инфекционный паротит (54 %), корь (48,5 %), ветряная оспа (33,5 %) и краснуха (13,5 %), что было достоверно выше, чем в контрольной группе. Перенесенные инфекционные заболевания в возрасте от пяти до семи лет могли привести к функциональным нарушениям ЦНС с последующим развитием вегетативной дистонии и нарушением автоматической саморегуляции, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [5, 6, 10].

В структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ГПЭ эндометрия лидирующее положение занимала сердечно-сосудистая патология, которая в основном была представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (32 и 16,7 % соответственно), так и в форме НЦД по гипертоническому типу, зарегистрированная у 26 (13 %) женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и у 15 (12,5 %) пациенток контрольной группы. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта встречались практически у каждой второй пациентки основной группы (44 %) и у каждой третьей женщины группы контроля (32,5 %). Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 40 (20 %) женщин основной группы выявлены хронические бронхиты. Как известно, данные заболевания являются маркерами несостоятельности аутоиммунных процессов. Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии занимает патология эндокринной системы, которая была выявлена у 124 (62 %) женщин, в то время как у больных контрольной группы она встречалась в два раза реже (30,8 %). Практически каждая вторая пациентка основной группы страдала ожирением (46 %). Известно, что значимость фактора ожирения особенно четко проявляется при наличии симптоматики метаболического синдрома, то есть при явных осложнениях ожирения, неминуемо влекущих за собой аномалии гормонального обмена [6, 10]. Кроме того, висцеральное ожирение является независимым фактором риска атипичной гиперплазии и рака эндометрия [6]. Сахарный диабет II типа встречался у 8,5 % женщин основной группы и 4,2 % пациенток контрольной группы. Известно, что инсулин и ИФР-1 участвуют непосредственно и опосредованно в гормонально обусловленных пролиферативных процессах эндометрия, а при гиперинсулинемии – и в процессах формирования ГПЭ вплоть до ее атипичных форм и рака

эндометрия, являясь потенциальными онкогенами [5, 6].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном отягощенном преморбидном фоне пациенток основной группы, что могло явиться фактором риска нарушений репродуктивного здоровья и развития гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе.

При изучении характера нарушений менструальной функции обследованных пациенток выявлено, что более, чем у половины женщин контрольной группы (50,8 %) отсутствовали нарушения менструального цикла. Пациентки с ГПЭ, имеющие избыточную массу тела и ожирение отмечали различные нарушения менструальной функции с начала ее становления. У пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии, меноррагии были выявлены в 38,8 % случаев, а сочетание олигоменореи и менометроррагией – у 46,3 % женщин. У больных со сложной гиперплазией эндометрия без атипии в структуре нарушений менструального цикла преобладали нарушения в виде сочетания олигоменореи с менометроррагиями (62,1 %) и олигоменорея (22,7 %). У подавляющего числа пациенток с атипичной гиперплазией, имеющих избыточную массу тела или ожирение, основным видом нарушений цикла являлась олигоменорея, чередующаяся с менометроррагиями (76,1 %).

В ходе исследования репродуктивной функции установлено, что 66 (33 %) пациенток основной группы страдали бесплодием, при этом первичное бесплодие выявлено у 45 (22,5 %) женщин, что было практически в два раза чаще, чем у пациенток группы контроля (12,5 %), а вторичное бесплодие – у 21 (10,5 %) больных с ГЭ и в 12,5 % случаев у женщин контрольной группы. В анамнезе у пациенток основной группы роды были у 137 (68,5 %) женщин, а в контрольной группе – у 103 (85,8 %) пациенток. При этом больше, чем у половины обследованных больных с ГПЭ (54 %), в анамнезе были только одни роды, в то время как у женщин группы контроля – двое родов выявлены у каждой третьей пациентки (35,8 %). Таким образом, в репродуктивном возрасте стойкая ановуляция и гиперэстрогения являются бесспорным свидетельством нарушения репродуктивного здоровья и, как следствие, развитие гиперпластических процессов эндометрия в пре- и перименопаузальном периодах.

В ходе ретроспективного анализа историй болезни было установлено, что только 17 (8,5 %) пациенток основной группы использовали гормональную контрацепцию. Известно, что применение КОК в репродуктивном возрасте, снижает риск развития как легких, так и тяжелых форм гиперплазии эндометрия [6, 12]. Следовательно, низкая частота приема КОК могла явиться фактором риска развития ГПЭ в перименопаузе. Обращает на себя внимание тот факт, что каждая

третья пациентка (33,5 %) с ГЭ использовала внутриматочный метод контрацепции, при этом больше, чем у половины пациенток ВМС в полости матки находилась пять и более лет. Установлено, что у всех пациенток основной группы в анамнезе проводились диагностические выскабливания, при этом повторные выскабливания выполнены у 186 (93 %) женщин, в то время, как только 22 (18,3 %) пациентки контрольной группы в анамнезе отмечают проведение диагностических выскабливаний. Таким образом, длительное ношение ВМС, а также высокая частота внутриматочных вмешательств, приводящие к повреждению рецепторного аппарата эндометрия и способствующие формированию в нем хронического вялотекущего воспалительного процесса, у пациенток основной группы могли явиться факторами риска развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в переходном периоде.

Изучение частоты и структуры гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток показало, что у каждой третьей пациентки с простой и сложной гиперплазией эндометрия без атипии (37,3 % и 27,2 %) выявлен хронический эндометрит, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. В два с половиной раза чаще у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой встречались такие гинекологические заболевания, как миома матки и эндометриоз. Известно, что гиперплазия эндометрия, миома матки и эндометриоз относятся к гиперпластическим процессам репродуктивных органов и характеризуются единым механизмом развития: преобладанием пролиферативных процессов над апоптозом в патологическом субстрате на фоне усиленного неоваскулогенеза и измененного рецепторного профиля ткани [5]. В ходе исследования было выявлено, что 25,4 % больных с простой гиперплазией без атипии в анамнезе имели функциональные кисты яичников, при этом у 38,8 % женщин с атипичной гиперплазией встречались доброкачественные опухоли яичников, что еще раз подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Для выявления связи между факторами риска и риском развития ГПЭ, нами были рассчитаны показатели относительных рисков: 1) шанс развития ГПЭ у пациенток основной группы, имеющих тот или иной фактор риска; 2) шанс развития ГПЭ у пациенток контрольной группы, имеющих тот или иной фактор риска; 3) отношение шансов.

С точки зрения доказательной медицины сильной считается связь между изучаемыми состояниями, если отношение шансов (относительный риск) превышает 1 [3, 4]. Чем больше отношение шансов превышает 1, тем сильнее связь между изучаемыми факторами. Однако

если связь слабая, это не означает отсутствия влияния данного фактора на развитие патологии, а лишь свидетельствует о его не первоочередном значении.

Выявлено, что шанс развития ГЭ у пациенток, имеющих профессиональные вредности в 7,3 раза выше, чем у женщин, не работающих во вредных производственных условиях. Относительный риск развития ГПЭ увеличивается в 4,5 раза на фоне различных психотравмирующих ситуаций, что свидетельствует о достаточной силе связи между изучаемыми факторами и доказывает влияние хронического стресса на развитие патологии эндометрия.

При изучении влияния наследственно-генетических факторов риска было установлено, что шанс развития патологии эндометрии у пациенток, родившихся крупными в 3,5 раза больше, чем у женщин, имеющих при рождении нормальную массу тела. При наличии гипертонической болезни у матери шанс развития гиперплазии эндометрия увеличивается в два раза, а в случае выявления у матерей пациенток ожирения различной степени – относительный риск развития гиперпластических процессов эндометрия увеличивается в 3,9 раза.

В ходе исследования было выявлено, что относительный риск развития ГПЭ выше у пациенток, имеющих преморбидный фон, отягощенный ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Выявлено, что шанс развития гиперплазии эндометрия у пациенток, страдающих частыми ОРВИ увеличивается в 4,5 раза, а перенесших в детстве инфекционный паротит и краснуху – в 4,2 и 3,2 раза соответственно. Шанс развития ГПЭ у пациенток с хроническим тонзиллитом равен 5,3, что не только подтверждает наличие связи между явлениями, но и свидетельствует о ее выраженной силе.

Установлено, что относительный риск развития ГПЭ выше у пациенток, имеющих длительные нарушения менструальной функции в виде олигоменореи или олигоменореи, чередующейся с менометроррагией, с первичным бесплодием в анамнезе. Выявлено, что шанс развития гиперплазии эндометрия, у пациенток, имеющих в анамнезе различные внутриматочные вмешательства, в 1,7 раза выше, чем в популяции. При этом следует отметить, что относительный риск развития патологии эндометрия увеличивается в 7 раз при длительном ношении внутриматочных спиралей. Установлено, что относительный риск развития ГПЭ выше у пациенток у пациенток, страдающих хроническим эндометритом, миомой матки, эндометриозом, имеющих в анамнезе опухоли яичников. Это

свидетельствует о наличии выраженной связи между изучаемыми факторами и доказывает их влияние на развитие патологии эндометрия.

С учетом показателей относительных рисков развития гиперплазии эндометрия, нами была разработана бальная шкала по оценке факторов риска, которые разделены на три группы: социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска; факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом; факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Существует такое понятие, как совокупность шансов – совокупное действие различных отягощающих факторов на развитие заболевания [3, 4]. Таким образом, сумма баллов, найденная в таблице по алгоритму, будет отражать степень риска развития и прогрессирования гиперпластических процессов в эндометрии. В зависимости от суммы набранных баллов, всех пациенток, имеющих факторы риска развития гиперплазии эндометрия, следует разделять на три группы:

- 1) низкая степень риска – 1–6 баллов;
- 2) средняя степень риска – 7–13 баллов;
- 3) высокая степень риска 14 и более баллов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогнозирование развития ГПЭ позволит оптимизировать тактику ведения пациенток путем создания адекватных ком-

плексных методов профилактики и лечения данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ашрафян Л. А., Киселев В. И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008. – 216 с.
2. *Берштейн Л. М.* // *Практ. онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1–8.
3. *Власов В. В.* Введение в доказательную медицину. – М., 2001. – 392 с.
4. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины: учеб. пособие; пер. с англ. – 2008. – 240 с.
5. *Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П. и др.* // Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2011. – 468 с.
6. *Кузнецова И. В.* Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009.
7. *Сухих Т. Г., Чернуха Г. Е., Сметник В. П.* // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 25–29.
8. *Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И.* // *Вестник Волгоградского медицинского университета* – 2007. – № 4 (24). – С. 3–7.
9. *Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Вдовин С. В. и др.* // *Вестник Волгоградского медицинского университета.* – 2012. – № 2 (42). – С. 95–98.
10. *Чернуха Г. Е.* // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 4. – С. 11–15.
11. *Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В.* Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). – М., 2008. – 248 с.
12. *Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н.* // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 4. – С. 16–21.