Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

2-е издание, переработанное и дополненное

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Диагностика

Ультразвуковое исследование органов малого таза с применением допплерометрии

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (вне кровотечения) имеет большую информативную ценность. Увеличение М-эхо — основной прогностический маркер патологии эндометрия. У менструирующих женщин величина данного показателя определяется фазой менструального цикла и в норме достигает максимальных значений в позднюю стадию секреции — пик секреторных преобразований в слизистой оболочке тела матки — 16 мм [60]. Выполнять УЗИ в целях определения патологии эндометрия следует на 5–7-й день менструального цикла (у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста). При этом М-эхо не должно превышать 5–7 мм [78].

При величине М-эхо менее 7 мм вероятность наличия ГЭ крайне низка, в том числе у пациенток с СПКЯ (при отсутствии аномального маточного кровотечения) (EL 2+) [111].

Систематические обзоры предложили отсечку в 3–4 или 4 мм для исключения Рэнд у пациенток с кровянистыми выделениями в постменопаузе и показали, что вероятность заболевания раком снижается до менее чем 1% при меньшей толщине эндометрия. Однако величина порогового значения должна быть больше для жен-

щин, принимающих МГТ или ТМ, вне зависимости есть у них кровянистые выделения или нет (EL 2+) [136].

При исследовании пациенток в постменопаузе с аномальными маточными кровотечениями статистический анализ показал, что очень низкая толщина эндометрия (от 3 до 4 мм) была бы идеальной для обеспечения максимальной чувствительности. При М-эхо 4 мм чувствительность составляет 90,6% и увеличивается до 96,9% при М-эхо до 3 мм. Однако другие параметры, такие как точность теста, специфичность и прогностическая ценность положительного результата, очень низки на этих значениях [127].

Для ГЭ характерно увеличение эхограммы эндометрия до 2–3 см.

Для оценки эндометрия с помощью 2D-эхографии широко используют определение толщины эндометрия в сагиттальной плоскости. Чувствительность УЗИ при карциноме эндометрия составляет 80%, специфичность — 91,5% [78].

S. Granberg и соавт. [92] полагают, что толщина эндометрия у женщин в постменопаузе, равная 5 мм и менее, позволяет с высокой (96%) вероятностью исключить заболевание слизистой оболочки тела матки. Тем не менее толщина эндометрия не всегда позволяет дифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного. В последние годы для этих целей используют измерение объема эндометрия. K. Gruboeck и соавт., используя определение объема эндометрия с пороговым значением 13 мм^3 у больных с верифицированным Рэнд (ретроспективное исследование), доказали, что чувствительность 3D-метода составляет 100%, а специфичность — 98% (при использовании двухмерного сканирования эти показатели достигли 83 и 88% соответственно) [94]. Однако в ходе проспективного исследования установлено: чувствительность определения объема эндометрия в диагностике Рэнд не превышает 70%,

что аналогично чувствительности измерения толщины эндометрия [106].

Трансвагинальное УЗИ может иметь значение в диагностике ГЭ у женщин в пре- и постменопаузе (*GPP*) [115].

В целях определения места УЗИ органов малого таза в диагностике ГПЭ нами было выполнено исследование, касающееся неинвазивных и малоинвазивных методов исследования. УЗИ органов малого таза было сделано 133 пациенткам [46].

При этом был выявлен ряд закономерностей (табл. 5). У пациенток без патологии эндометрия величина М-эхо варьировала от 5 до 8 мм и составила в среднем 6,23±0,6 мм. Структура эндометрия была однородной, граница «эндометрий–миометрий» визуализировалась четко. Проведенный анализ эхографической картины эндометрия у пациенток перименопаузального возраста показал, что ультразвуковая картина ГПЭ отличалась выраженным полиморфизмом. Однако чаще других вариантов встречались неоднородность структуры эндометрия и наличие полиповидных разрастаний в полости матки.

При УЗИ гиперплазированный эндометрий имел диффузно-неоднородную эхо-структуру, что проявлялось наличием эхопозитивных и эхонегативных включений, отсутствием линии смыкания слизистой оболочки полости матки; неровный наружный контур М-эхо. У пациенток с ГЭ при УЗИ была выявлена нечеткая граница «эндометрий–миометрий». М-эхо эндометрия в среднем составило 9,32±1,12 мм (в том числе на фоне кровотечения). Кроме того, для пациенток пременопаузального возраста было характерно несоответствие эхогенности эндометрия фазе менструального цикла, а для больных в постменопаузе — снижение эхогенности. ПЭ визуализировался в виде овальных или округлых образований, имеющих повышенную эхогенность, однородную эхоструктуру, четкие, ровные контуры.

Таблица 5. Ультразвуковые характеристики эндометрия в норме и при патологии у пациенток перименопаузального возраста

Признак	Норма	ГЭ	ПЭ	Аденокарцинома
М-эхо, мм	6,23±0,6	9,32±1,12	От 4 до 10 мм	10,22±0,05
Ультразвуковая картина	Эндометрий однородный	Диффузно неоднородная эхо-структура эндометрия. Несоответствие эхогенности эндометрия фазе менструального цикла	Образование с ровными четкими контурами, эхогенность повышена	Эхогенность повышена. Структура эндометрия неоднородная, контур нечеткий
Индекс резистентности спиральных артерий	Спиральные артерии в проекции М-эха не визуализировались	0,52±0,04	0,62±0,06	0,47±0,03

У пациенток с аденокарциномой М-эхо варьировало от 10 до 12 мм, в среднем — 10,22±0,05 мм, эндометрий имел повышенную эхогенность, неоднородную структуру с гипоэхогенными включениями, нечеткие контуры и отсутствие визуализации границы «эндометрий–миометрий», что позволило заподозрить малигнизацию процесса уже на стадии УЗИ.

Использование допплеровских методик при УЗИ важно для оценки состояния эндометрия. При проведении цветового допплеровского картирования основные маточные артерии регистрировались у всех больных. В эндометрии больных ГЭ в 36,88% случаев (n=52) регистрировался кровоток в спиральных артериях, которые у пациенток без патологии слизистой оболочки матки в проекции М-эхо

не визуализировались. Необходимо отметить, что визуализация кровотока в спиральных артериях у больных ГЭ увеличивалась при выполнении УЗИ во вторую фазу менструального цикла. Индекс резистентности (ИР) при этом составил 0,52±0,04.

Отличительными признаками аденокарциномы стали наличие гиперваскуляризации субэндометриальной зоны в зоне поражения и усиление кровотока. ИР при этом колебался от 0,43 до 0,5 и составил в среднем 0,47±0,03.

Несмотря на то что ПЭ в 27,75% (n=48) случаев при допплерографии были аваскулярными, у ряда пациенток при УЗИ с использованием допплеровских методик визуализировался кровоток, питающий данное образование.

В 5,78% (n=10) регистрировался кровоток, ИР составил 0,62±0,06 (p <0,05 по сравнению с аденокарциномой). Необходимо отметить, что 8 пациенток из этой подгруппы находились в постменопаузе. Результат последующего гистологического заключения у данной категории больных — «аденоматозный полип». Учитывая, что в норме в постменопаузе при допплерографическом исследовании интраэндометриальный кровоток не визуализируется, можно предположить, что васкуляризация ПЭ в постменопаузе является диагностическим критерием ГПЭ с атипией.

У ряда пациенток с ПЭ различной гистологической структуры (53%, n=25) при УЗИ органов малого таза с использованием допплеровских методик в I фазу определялись единичные спиральные артерии, при этом ИР в них не отличался от аналогичных показателей, зарегистрированных у больных ГЭ. Необходимо отметить, что при УЗИ органов малого таза, выполненного во II фазу менструального цикла, количество артерий было больше.

В ряде случаев было несовпадение заключения УЗИ и результатов гистологического исследования. Как правило, трудности возникают в диффе-

ренциальной диагностике ПЭ и субмукозных миоматозных узлов небольших размеров (диаметром до 1 см).

Цель УЗИ — не определение морфологического диагноза при патологии эндометрия, а предварительное заключение как о наличии или отсутствии ГПЭ, так и о характере поражения. При изучении случаев несовпадения заключения УЗИ и результатов гистологического исследования биоптатов эндометрия были получены данные, которые отражены в табл. 6.

Таблица 6. Несовпадение результатов ультразвукового и морфологического исследования

Заключение УЗИ	Результат гистологического исследования	Количество больных, *n* (%)
Неизмененная картина эндометрия (М-эхо — 4–5 мм)	Гиперплазия эндометрия без атипии	12 (6,94%)
Гиперплазия эндометрия (без атипии)	Полип эндометрия (железистый)	12 (6,94%)
Гиперплазия эндометрия (без атипии)	Эндометрий фазы пролиферации	4 (2,31%)
Полип эндометрия (без четкого кровотока; раздельное диагностическое выскабливание в анамнезе)	Эндометрий фазы пролиферации	2 (1,16%)
Полип эндометрия (железистый?)	Гиперплазия эндометрия	1 (0,58%)
Полип эндометрия (фиброзный?)	Субмукозная миома матки	2 (1,16%)

Необходимо отметить, что в тех случаях (6,94%, n=12), когда на УЗИ было диффузное увеличение М-эхо (в результате чего поставлено заключение «ГЭ»), а при гистологическом исследовании был выявлен ПЭ — уже при гистероскопии был диагностирован полип, который «выполнял» всю полость матки.

Выводы

- ГЭ при УЗИ представляет собой диффузно-неоднородную структуру, с наличием эхопозитивных и эхонегативных включений. При аденокарциноме на УЗИ отсутствует визуализация границы «эндометрий–миометрий»
- УЗИ максимально информативно при «локальной» патологии эндометрия — при ПЭ.
- В результате исследования было выявлено, что чувствительность УЗИ в выявлении патологии эндометрия составила 92,3%. Специфичность в определении патологического процесса — 64,71%, точность — 89,6%.
- Отличительными особенностями ГПЭ является визуализация спиральных артерий при допплерометрии в проекции М-эхо. При этом ИР варьирует от 0,47±0,03 при аденокарциноме до 0,62±0,06 при ПЭ.
- Следует отметить, что несовпадение результатов УЗИ и гистологического исследования чаще всего отмечалось при ПГЭ без атипии, при железистых ПЭ. При наличии предраковой патологии эндометрия и малигнизации (выявленных при гистологическом исследовании) УЗ-методика определяла наличие изменений в эндометрии с определенными параметрами, которые без сомнения требовали дальнейшего обследования и лечения.

Обследование и лечение «асимптомных» пациенток в постменопаузе

Случайное выявление ПЭ при УЗИ у «бессимптомных» пациенток в постменопаузе влечет за собой трудности в выборе тактики дальнейшего обследова-

ния и лечения пациентки. Согласно исследованиям, в данной ситуации тактика врача должна учитывать размеры ПЭ, данные анамнеза и соотношение риск: польза от полипэктомии (в том числе риск анестезиологического пособия). Ведение «асимптомных» пациенток со случайной находкой увеличенного М-эхо также должно быть индивидуальным.

Рутинное обследование «бессимптомных» женщин в постменопаузе не может быть оправдано, так как это не приведет к уменьшению заболеваемости и смертности из-за карциномы эндометрия, с одной стороны, а с другой стороны, такая тактика является экономически невыгодной [126].

Раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия

Распознавание ГПЭ имеет особое значение для выбора метода лечения и профилактики рака эндометрия. В целях диагностики широко используют раздельное лечебно-диагностическое выскабливание (РДВ) слизистой оболочки тела матки и цервикального канала под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

РДВ рекомендуется производить накануне ожидаемой менструации или в самом начале появления кровянистых выделений. При этом необходимо удалить всю слизистую оболочку, включая область

дна матки и маточных трубных углов, где нередко располагаются очаги аденоматоза и ПЭ. Практика последних лет показывает значительную диагностическую ценность гистероскопии [96]. Метод позволяет обнаружить ГЭ в виде утолщенной, неравномерно складчатой поверхности эндометрия бледно-розового или красного цвета. При очаговой ГЭ подобные изменения наблюдаются в виде локальных очагов. При полиповидной ГЭ соответствующей формы выступы утолщенного эндометрия выполняют полость матки [71, 96].

Показанием к РДВ являются жалобы пациентки и/или результаты трансвагинального УЗИ органов малого таза, которое выполняется в целях оценки толщины эндометрия, его структуры, выявления сопутствующей патологии миометрия, анатомических особенностей придатков матки и т.д. [10].

Удаленную слизистую оболочку направляют на гистологическое исследование с сопровождающим бланком, где в краткой форме излагают сведения о больной (возраст, жалобы, основные симптомы, характер менструального цикла, длительность заболевания, клинический диагноз), что помогает морфологу правильно оценить гистологические данные. Гистологическое исследование является наиболее достоверным методом диагностики ГПЭ и определения характера данной патологии.

Интерес представляют исследования, сравнивающие совпадение результатов патогистологического исследования биоптатов эндометрия, полученных при РДВ и после операции. Было выявлено, что чувствительность РДВ в диагностике патологии эндометрия составляет 49,1%, специфичность — 84,5%, положительная прогностическая ценность — 60,5%, отрицательная — 77,5%. Чувствительность в диагностике ГЭ составляет 62,5%, нарушенной пролиферации эндометрия — 36,8%, Рэнд — 83,3% [119].

При гистологическом и гистохимическом исследовании устанавливают активность ГЭ по степени митотической активности клеток, содержанию нуклеиновых кислот и другим параметрам. Повторные выскабливания слизистой оболочки тела матки должны проводиться по показаниям, разумно аргументированным в каждом конкретном случае (например, контрольное диагностическое выскабливание после окончания курса гормонотерапии по поводу аденоматоза и аденоматозных ПЭ у женщин репродуктивного возраста или рецидив кровотечений в постменопаузе и др.).

Диагноз «ГЭ» требует гистологического исследования ткани эндометрия. При наблюдении за состоянием эндометрия следует амбулаторно выполнять биопсию эндометрия (GB) [115].

Биопсию эндометрия следует проводить под контролем гистероскопии, особенно в амбулаторных условиях (GPPs) [115], *поскольку это позволит исключить Рэнд или АГЭ до начала лечения (GD)* [95].

Непосредственная визуализация и биопсия полости матки с помощью гистероскопии следует проводить, если ГПЭ представлен ПЭ или другими очаговыми образованиями (GPP) [115].

Если выполняется гистероскопия, следует проводить прицельную биопсию эндометрия, поскольку диагностическая точность только гистероскопии недостаточна для диагностики Рэнд или ГЭ (GA) [95].

Гистероскопия с дополнительной оценкой эндометрия может быть необходима, если аномальные кровотечения продолжаются или если есть внутриматочные структурные аномалия, такие как ПЭ, подозреваемые при УЗИ или биопсии эндометрия. Небольшое исследование когорты показало, что до 10% случаев патологии эндометрия могут быть пропущены даже у стационарных пациенток [93]. *Однако у пациенток репродуктивного возраста, которые хотят сохранить свою фертильность, повторные выскабливания долж-*

ны быть сведены к минимуму, чтобы снизить заболеваемость синдромом Ашермана (EL 2–).

Аспират из полости матки. Цитологическое и гистологическое исследование материала

Для контроля лечения, а также в порядке скринингового обследования женщин (диспансеризация) используют цитологический метод изучения содержимого матки, полученного путем аспирации [10, 154].

В настоящее время в целях описания результатов цитологического исследования эндометрия в Японии используют систему new terminology in endometrial cytology (NTEMC), которая основана на классификации Бетесда для интерпретации обследования шейки матки [155]:

- негативный результат — нет данных за патологический процесс (эндометрий пролиферативной или секреторной фазы, атрофия);
- атипичные клетки эндометрия, неопределенной значимости [atypical endometrial cells, of undetermined significance (ATEC-US)] — доброкачественные заболевания эндометрия, такие как десквамация эндометрия из-за дисфункции яичников, ятрогенные изменения, инфекция, ПГЭ. В таких случаях последующая биопсия эндометрия обычно не рекомендуется;
- атипичные клетки эндометрия, характерные для АГЭ, не может быть исключен более злокачественный вариант [atypical endometrial cells for which atypical endometrial hyperplasia or worse cannot be excluded (ATEC-A)] — атипичные клетки эндометрия, включая предшественники злокачественной опухоли, возможна СГЭ,

простая или сложная АГЭ, аденокарцинома *in situ* (рекомендуется биопсия);
- положительный результат — подозрение на злокачественную опухоль.

В настоящее время комитетом по гинекологической практике и обществом по гинекологической онкологии предложены следующие диагностические критерии EIN (табл. 7) [82].

Таблица 7. Критерии EIN*

	Комментарии
Структура	Площадь желез больше, чем стромы (объемный процент стромы менее 55%)
Цитология	Цитология различается между структурно-измененными фокусами и близлежащими участками
Размер больше чем 1 мм	Максимальный линейный размер превышает 1 мм
Исключение (дифференциальный диагноз)	Доброкачественные состояния со схожими критериями (базальный эндометрий, эндометрий в стадию секреции, полипы, репаративные процессы)
Исключение рака	Карцинома с извитыми железами, солидные области, выраженная решетчатость

* Ранее — АГЭ.

Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S., van Diest P.J., Uyterlinde A.M., Orbo A. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system// Cancer. — 2005. — Vol. 103. — P. 2304–2312.
Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group// Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 76. — P. 287–290.

Аспирацию осуществляют во второй половине менструального цикла с соблюдением правил асептики. Если в аспирате обнаруживаются активно пролиферирующие клетки в железистых комплексах, то эти находки указывают на ГЭ. Однако аспирационно-цитологический метод не дает отчетливого

представления о характере ГПЭ, поэтому он используется главным образом в целях отбора больных для более детального исследования.

При сравнении результатов цитологического исследования материалов, полученных при Pipelle-биопсии у пациенток, и гистологического исследования биоптатов эндометрия нами была выявлена высокая степень корреляции между результатами данных видов обследования. Заключения цитологического исследования, совпадающие с результатами гистологического исследования биоптатов эндометрия, относили к «истинно положительным» (ИП — правильно установленная патология эндометрия) и «истинно отрицательным» (ИО — правильно установленное нормальное состояние эндометрия). Если при цитологическом исследовании были данные за патологию эндометрия, которые не подтверждались при гистологическом исследовании, такое заключение относили к «ложноположительному» (ЛП). В том случае если при цитологическом исследовании не было выявлено признаков ГПЭ, а при гистологическом исследовании обнаружены признаки ПЭ и/или ГЭ, такое заключение относили к «ложноотрицательному» (ЛО). В целях оценки информативности цитологического исследования, полученного при Pipelle-биопсии в диагностике ГПЭ, высчитывали следующие показатели: чувствительность, специфичность, диагностическую точность:

$$\text{Чувствительность} = 100 \times \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}).$$

$$\text{Специфичность} = 100 \times \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}).$$

$$\text{Диагностическая точность} = 100 \times (\text{ИП}+\text{ИО})/\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО}).$$

При неинформативном результате Pipelle-диагностики в 4 случаях был выявлен эндометрий в фазу секреции, в 5 — фиброзный ПЭ. При этом у 3 пациенток (5,17%) при неизмененной УЗ-картине и отсутствии патологических изменений в материале, полученном при аспирационной биопсии после

РДВ, была выявлена ГЭ [в 2 случаях (3,45%) в сочетании с ПЭ] [46].

У 10,34% (n=6) пациенток с ГЭ при аспирационной биопсии не был диагностирован ПЭ. Однако по цитологической картине можно было судить о выраженности пролиферативных процессов в эндометрии и о необходимости РДВ (табл. 8).

Таблица 8. Сравнительный анализ данных, полученных при ультразвуковом исследовании органов малого таза и Pipelle-диагностики

М-эхо, мм	Неинформативный материал	Нормальный эндометрий (в том числе атрофия)	ГЭ без атипии	АГЭ
6,2±0,6	12,07% (n=7)	17,2% (n=10)	—	—
8,3±0,8	1,72% (n=1)	3,45% (n=2)	13,79% (n=8)	3,45% (n=2)
11,1±1,21	1,72% (n=1)	1,72% (n=1)	37,93% (n=22)	6,9% (n=4)

Выводы

- Чувствительность Pipelle-диагностики составила 92,3%, специфичность — 100%, диагностическая точность — 93,9%.
- Точность Pipelle-диагностики была выше при диффузных процессах эндометрия, т.е. при ГЭ.

Современные методы исследования

Современные методы диагностики ГЭ — ИГХ, радиоизотопные и др., позволяют определить ранние признаки малигнизации эндометрия еще до появления патоморфологических изменений и клинических симптомов заболевания. Использование этих методов имеет большую диагностическую цен-

ность и дает возможность определить эффективность проведенного лечения.

Онкомаркеры. Выявление специфических онкомаркеров для ГЭ имеет как научный, так и практический интерес. В настоящее время внимание исследователей обращено к определению ценности уже известных белков и поиску новых.

Так, было выявлено, что уровень человеческого эпидидимального протеина 4 (HE4) в сыворотке крови значительно выше у больных Рэнд по сравнению с доброкачественной патологией эндометрия (p <0,001). Чувствительность и специфичность HE4 для выявления злокачественных новообразований эндометрия составила 72,7–73,08 и 84,4–85,71% соответственно. Значительных отличий в уровне CA125 сыворотки у пациенток с Рэнд и ГЭ не выявлено. Чувствительность и специфичность CA125 на уровне 35 ед/мл — 29,41 и 94,29% соответственно [62, 156].

Интерпретация анализов онкоцитологического исследования шейки матки. Система Бетесда 2014 г. рекомендует, что появление доброкачественных клеток эндометрия в обычном мазке, окрашенном по Папаниколау, должно быть отмечено у пациентов в возрасте ⩾45 лет, поскольку в дальнейшем у 1% из этих пациенток может отмечаться поражение эндометрия. Вероятность выявления патологии эндометрия в возрасте до 50 лет, согласно данным ряда авторов, низка, тогда как в возрасте старше 50 лет и/или в постменопаузе составляет 5,5% (Рэнд, ГЭ) [85, 91].

ИГХ. Одним из современных путей прогнозирования течения опухолевого процесса и выработки лечебной тактики является изучение процессов апоптоза и пролиферации в тканях опухоли. Апоптоз, или программированная клеточная гибель клетки, — один из важных физиологических процессов, необходимый для поддержания клеточного состава органов и тканей, удаления аутореактивных клеток и клеток, прошедших свой жизненный цикл [20, 21, 100].

Транспортер глюкозы-1 (Glucose transporter-1, Glut-1) — мембранный гликопротеин, который вместе с другими транспортерами глюкозы отвечает за ее усвоение. Вероятно, что увеличение экспрессии этого белка, который способен перепрограммировать метаболизм и окислительное фосфорилирование для аэробного гликолиза, является особенностью некоторых злокачественных опухолей.

Экспрессия Glut-1 была выявлена в 87% случаев эндометриоидной карциномы, 100% — серозных карцином, 100% — светлоклеточных карцином, 50% — полипов с АГЭ, 12,5% — ПЭ с ГЭ без атипии, 77% — АГЭ, 9% — ГЭ без атипии, 87% — эндометрия фазы секреции и ни в одном случае несекреторного эндометрия [122].

Несколько биомаркеров, связанных с ГЭ, были исследованы, но пока ни один из них в достаточной степени не является индикатором заболевания или прогнозом ГЭ, чтобы быть клинически полезными. Систематический обзор 123 наблюдений иммуногистохимических исследований выявил, что PTEN, возможно, и bcl-2 и BAX, могут быть потенциально полезны, но необходимы дополнительные исследования, прежде чем их использовать (EL 2++) [63].

Генетический полиморфизм. В последние годы значительно увеличилось количество исследований, связанных с поиском и характеристикой полиморфизмов в различных районах генов, вовлеченных в канцерогенез. В определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы могут предрасполагать либо, наоборот, препятствовать появлению онкологических заболеваний.

Выявлено, что одной из генетических детерминант ГПЭ является ген *GP 111A*: носительство аллеля A1 этого интегрина при ГПЭ почти в 2 раза выше, чем в популяции [37].

Высокая склонность к метастазированию в опухолях связана с приобретением клеткой ангиоген-

ного фенотипа. Одним из наиболее важных факторов, приводящих к этому, является увеличение продукции цитокинов, в первую очередь интерлейкина-8 [37]. Исследования, выполненные на линиях серозной папиллярной аденокарциномы человека, показали, что эти линии стабильно экспрессировали мРНК интерлейкина-8 и секретировали белок. Причем уровень экспрессии стабильно зависел от стадии аденокарциномы. Установлено, что экспрессия интерлейкина-8 может коррелировать с метастатическим потенциалом раковых клеток [66].

Точечная мутация в кодоне *KRAS*-онкогена была выявлена в 14,3% случаев аденокарциномы и в 18,2% случаев ГЭ. При этом не было корреляции между мутацией гена *KRAS* и возрастом, гистологическим типом, степенью дифференцировки и клинической стадией заболевания. На основании этого было сделано заключение, что мутация *KRAS* характерна для эндометриального канцерогенеза, но не обладает прогностической ценностью [79].

Исследования генетических факторов предрасположенности к онкологическим заболеваниям позволяют формировать группы риска, что может помочь своевременно выявить онкологические заболевания на ранних стадиях или проводить профилактическую терапию [8].

Радиоизотопное исследование. Степень активности ГПЭ можно определить с помощью радиоизотопного исследования матки. Принцип метода основан на увеличении степени поглощения тканями радиоактивного препарата соответственно росту активности пролиферативных процессов. При АГЭ (аденоматоз, аденоматозные полипы) содержание радиоактивного препарата в тканях значительно превышает величины, характерные для нормального эндометрия и ПГЭ [50].

Для радиометрического исследования обычно используют индикаторные дозы радиоактивного

фосфора (^{32}P). При нормальной функции репродуктивной системы во второй фазе менструального цикла накопление ^{32}P составляет в среднем 175+6%. При этом наибольшее накопление отмечается в верхнем отделе матки; оно снижается в направлении цервикального канала (в соответствии со степенью толщины функционального слоя эндометрия). При доброкачественных ГПЭ накопление ^{32}P не превышает 300% (при диффузной ГЭ накопление равномерное в верхнем и нижнем участках матки), при аденоматозе — повышается до 340% [38].

Недостаточно доказательства для оценки компьютерной томографии, диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в качестве вспомогательных средств в ведении пациенток с ГЭ. Их рутинное использование не рекомендуется (B) [115].

Выводы

В трудных случаях для дифференциальной диагностики разных типов ГЭ, при рецидивирующей ПГЭ и СГЭ, при АГЭ в целях выбора тактики ведения можно рекомендовать дополнительное проведение исследования экспрессии показателей пролиферации (Ki-67), апоптоза (APAF-1) и неоангиогенеза (VEGF).