**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ**

**Кузьмина И.Ю.**

**Харьковский национальный медицинский университет,**

Нарушение иммунного и гормонального гомеостаза являются одними из важнейших патогенетических звеньев развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), однако ведущая роль в данной патологии принадлежит повышенной эстрогенной стимуляции в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия. Через эстрогеновые рецепторы в эндометрии происходит стимуляция пролиферативных процессов, что обусловливает развитие ГПЭ [1]. Многообразие патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования гиперплазии эндометрия (ГЭ), связаны с фазами менструального цикла, которые в зависимости от гормонального фона изменяют его структуру [2].

Патологические процессы клеточной пролиферации при ГЭ происходят с активизацией трех сигнальных каскадов: цитокинов, стероидных гормонов и эпидермальных факторов роста и [3].

Ароматаза – один из ферментных комплексов, который отвечает за синтез эстрогенов в организме, а также оказывает влияние на превращение андрогенов в эстрогены [4]. Определение активности ароматазы является необходимым в клинической практике, так как кроме эндометрия, в периферической продукции эстрогенов принимают участие строма и паренхима молочных желез, печень, жировая ткань, фибробласты кожи, плацента, мышечная и костная ткань и др. [5].

По данным некоторых авторов, реакция ароматизации является одним из существенных механизмов поддержки эстроген-андрогенового баланса в соответствующих органах и может влиять на формирование как эстрогенных состояний при ановуляции, так и локального избытка эстрогенов в соответствующих органах-мишенях [6].

Исследование уровня активности гиперпластических процессов в эндометрии может быть крайне важным для использования ингибиторов ароматазы в определении тактики лечения различных форм данной патологии.

**Целью исследования** явилось изучение реакции половых стероидных гормонов и гонадотропинов на прием ингибитора ароматазы летрозола для разработки метода определения активности эндометрия при различных формах ГЭ.

**Материалы и методы.** Проведено исследование 90 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом ГЭ в возрасте от 42 до 48 лет, которые были разделены на 2 клинические группы. 1 группу составили 53 пациентки с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ); 2 – 37 женщин с аденоматозной гиперплазией эндометрия (АГЭ). Контрольную группу составили 25 здоровых женщин у которых изучена реакция половых стероидных гормонов и гонадотропинов на прием ингибитора ароматазы летрозола.

Всем пациенткам для определения толщины эндометрия проводили ультрасонографию на аппарате Аlока 88Б-1700 (Япония) с функцией цветного допплеровского картирования и импульсно-волновой допплерометрии. Гистологическое исследование эндометрия выполняли по стандартной методике серийных срезов.

Для выяснения степени активности ГЭ, определяли ароматазную активность иммуноферментным методом в сыворотке крови [7]. При лабораторной оценки ароматазнои активности эндометрия женщинам назначали 10 мг ингибитора ароматазы (летрозола). Определяли в сыворотке крови уровень эстрона (Э1), эстрадиола (Э2), свободного тестостерона (СТ), андростендиона (АСД), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), дегидроепиандростендиона-сульфата (ДЭА-сульфата), антимюлерова гормона (АМГ).

Пробу с летрозолом проводили на 2-й день менструального цикла. Содержание гонадотропинов и половых стероидных гормонов в сыворотке крови определяли до и через 48 часов после приема летрозола. Результаты пробы с летрозолом оценивали по изменению уровня эстрогенов, андрогенов и гонадотропинов в крови после перорального приема летрозола. Активность ароматазы определяется снижением уровня эстрадиола в сыворотке крови на фоне приема летрозола (ΔЭ2), а активность ароматазы в эндометрии рассчитывается как отношение реакции Э2 на летрозол до уровня АМГ в сыворотке крови: Э2 / АМГ. Метод определения ароматазной активности обусловлен аналитическими характеристиками тест-систем для иммуноферментного анализа, предусматривающий определение Э2 и АМГ в сыворотке крови [7].

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Мисrosoft Ехсеl.

**Результаты и их обсуждение.** У здоровых женщин отмечалась выраженная реакция на прием летрозола, путем снижения Э1(с 289,7 ± 7,7 до 247,8 ± 5,9 пмоль / л). Содержание Э2 и гонадотропинов в сыворотке крови здоровых женщин в начале менструального цикла меняется незначительно, что имеет существенное значение для интерпретации результатов пробы с летрозолом. У женщин с ГЭ, которые не принимали летрозол, на 2 день менструального цикла не обнаружено достоверных различий между содержанием в сыворотке крови эстрадиола и гонадотропинов. У больных с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ) и аденоматозной гиперплазией эндометрия (АГЭ) до приема летрозола отмечено статистически достоверное (p <0,001) повышение уровня Э1 в крови, по сравнению со здоровыми женщинами. После приема летрозола содержание Э1 в крови у больных 1 и 2 групп статистически достоверных различий получено не было. Однако, эстрадиол (Э2) был достоверно повышен при ЖГЭ и АГЭ как до, так и после приема летрозола. В показателях гормонов СТ (пмоль / л), АСД (нмоль / л), ФСГ (МЕ / л), ЛГ (МЕ / л), ДЭА-сульфат (мкмоль / л) между женщинами с ГЭ и контрольной группой достоверных различий не было. Уровень АМГ у больных с ЖГЭ и АГЭ был достоверно ниже (p <0,001), чем у здоровых женщин, причем определялась отсутствие какой - либо реакции на прием летрозола. Для определения ароматазной активности существует коэффициент ΔЭ2 / АМГ [7], где ΔЭ2 - снижение уровня эстрадиола в крови в пмоль / л через 48 часов после приема летрозола, АМГ - уровень АМГ в крови в нг / мл.

У здоровых женщин ΔЭ2 равен (123,9 - 92,1) 31,8, а коэффициент ΔЭ2 / АМГ составил в среднем 9,6 ± 2,3. При ЖГЭ этот коэффициент был достоверно выше и составил 17,9 ± 2,5 (р <0,05). При АГЭ этот коэффициент был значительно повышен (p <0,01) по сравнению с группой контроля и составил 48,5 ± 5,8.

Полученные коэффициенты коррелировали со степенью выраженности толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования. Гиперэстрогения у женщин с ГЭ к приему летрозола, вероятно, обусловлена ​​повышенной конверсией андростендиона в эстрон: коэффициент эстрон / андростендион при ЖГЭ составляет 68, 2 ± 7,7 летрозола, а при АГЭ - 54,5 ± 5,2 и существенно превышает этот показатель у здоровых женщин (41,9 ± 4,3). Гиперэстрогения у больных ГЭ может приводить к недостаточности функции яичников за счет преждевременного пика гонадотропинов. Снижение концентрации эстрадиола в ответ на летрозол влияет на овариальную ароматазную активность, что связано с развитием ГЭ и находится в прямой зависимости от толщины эндометрия и его структуры. Ароматазная активность при гиперпластических процессах в эндометрии достоверно превышает коэффициент ΔЭ2 / АМГ по сравнению с здоровыми женщинами, а при АГЭ он в 4 раза превышает этот показатель по сравнению с контрольной группой.

На основании проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что определение ароматазной активности при ГЭ можно использовать как маркер степени выраженности патологического процесса. При превышении коэффициента ароматазной активности более 10, с целью прогнозирования и профилактики возможной онкопатологии, необходимо рекомендовать женщине более углубленное исследование эндометрия и дифференцированную терапию (проведение облацию эндометрия или фракционного диагностического выскабливания матки) с последующим гистологическим исследованием и определением уровня пролиферативной активности.

**Выводы.** Метод клинико-лабораторной оценки ароматазнои активности у женщин с ГЭ может быть внедрен как маркер для определения степени выраженности патологического процесса и выбора оптимальной и патогенетически обоснованной лечебной тактики. Использование данного метода в клинической практике будет способствовать прогнозированию течения гиперпластических процессов и дифференцированному подхода при выборе метода лечения больных с патологией эндометрия.

**Литература.**

1. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия. / А. Х. Биштави [ и др. ] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 108-112. [1, c.1].

2.Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance / X. Chen [ et al. ] // Modern Pathology. – 2009. –Vol. 22. – P. 699–708. [2, c.1].

3.Антонова И.Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М 1999;-20. [3, c.1].

4. Савина В. А. Роль ароматазы Р450 в патогенезе синдрома поликистозных яичников: автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 2012. — 22с. [4, c.1].

5. Тимофеева, Е.М. Методика определения овариальной ароматазной активности у женщин репродуктивного возраста / Е.М. Тимофеева, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Вестник Российской военно-медицинской академии. -2014. - Т. 2, № 46. - С. 58-62. [5, c.1].

6. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinico-pathologic analysis in cases with and without progestogen treatment / L. C. Horn [ et al. ] // J. Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 348–353. [6, c.2].

7. Потин, В.В. Способ оценки овариальной ароматазной активности / В.В. Потин, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова, И.П. Николаенков, Е.М. Тимофеева // Патент на изобретение № 2013147216 , Ф. № 01ИЗ –2014. [7, c. 2-4].