

и сопоставимости с ней физико-химических свойств препарата. Важна также оценка критерия «стоимость-эффективность».

Основу схемы инфузионной терапии, направленной на восстановление ОЦК и тканевой перфузии, составляет комбинация кристаллоидов и коллоидов. Результаты контролируемых рандомизированных исследований и последующего метаанализа не доказали преимуществ изолированного использования как коллоидов, так и кристаллоидов. Одно из современных требований к применению инфузионных сред — использование принципов сбалансированной инфузионной терапии, то есть используемые препараты по своему составу должны быть максимально приближенными к плазме крови, а именно быть изотоническими изотоническими изотоническими и содержать носители резервной щелочности. Проведение традиционной инфузионной терапии с применением изотонических растворов на основе 0,9% раствора NaCl приводит к развитию гипернатриемии, гиперхлоремии, гиперхлоремического и дилуционного ацидоза, в результате чего возникает повышение сопротивления сосудов почек, снижение клубочковой фильтрации и темпа диуреза [15]. Исследованиями Silva Junior J.M. et al. (2009) показано, что развитие метаболического гиперхлоремического ацидоза с уровнем хлора более 114 ммоль/л повышает летальность в 2 раза у пациентов после больших абдоминальных операций [16]. Для предупреждения развития этих осложнений и в комплексной инфузионной терапии необходимо использовать новые сбалансированные инфузионные растворы, которые полностью отвечают принципам сбалансированной инфузионной терапии и максимально приближены по своему электролитному составу к плазме крови.

Таким образом, проведение адекватной интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии при лечении коагулопатических кровотечений у родильниц не только позволяет реализовать органосохраняющую тактику, но и способствует снижению объемов кровопотери и трансфузионных сред, уменьшению глубины метаболических нарушений и наиболее быстрому темпу восстановления параметров гомеостаза.

#### Литература

1. Айламын Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. — 3-е изд. перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 432 с.
2. Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Трианда-Х, 2001. — 336 с.
3. Ткаченко Р.А., Никитенко В.С. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — № 2 (д). — С. 230-231.
4. Cosgriff N., Moore E.E., Sauaia A. et al. // J. Trauma. — 1997. — 42. — P. 857-862.
5. Энкин М., Кейрс М., Ренфрю М., Нейлон Дж. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. Изд-е второе. С-Пб. Нордмед-Издат. 1999. — 544 с.
6. Руководство по интенсивной терапии. Пособие под ред. проф. Трешинского А.И., проф. Глумчера С. — К.: Вища школа, 2004. — 582 с.
7. Reyal F., Sibony O., Oury J.F., Luton D., Bang J., Blot P. Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 15. — № 112 (1). — P. 61-64.
8. Цхай В.Б. Современные технологии в лечении массивных акушерских кровотечений // Журнал РОАГ. — 2009. — № 1. — С. 3-7.
9. Дашкевич В.Е., Перехрестенко П.М., Медведь В.И. и др. Опыт родоразрешения больных с гипопрокоагуляцией // Здоровье женщины. — 2002. — № 4. — С. 13-15.
10. Ткаченко Р.А. Возможности применения рекомбинантного VIIa фактора в терапии акушерских кровотечений // «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Мат. III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. Петрозаводск, 23-26 мая 2005 года. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. — С. 186-190.
11. Дзись Е.И., Томашевская А.Я. Основы гемостазиологии. — К.: Гидромакс, 2007. — С. 142.
12. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. — 2007. — № 42. — P. 15-18.
13. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy and the risk of thromboembolic complications // J. Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 70, № 3. — P. 238-240.
14. Levy J. Antiinflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 21, № 1. — P. 89-101.
15. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride // Crit. Care Med. — 1983. — Vol. 23. — P. 72-78.
16. Silva Junior J.M., Neves E.F., Santana T.C. et al. The Importance of Intraoperative Hyperchloremia // Rev. Bras. Anesthesiol. — 2009. — V. 59. — P. 304-313.

И. Фэн, И.С. Сидорова, И.В. Станевич, А.Л. Унания, Е.А. Кудрина, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом

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

На основании иммуногистохимического исследования установлено изменение экспрессии генов при ГЭ в зависимости от ее морфологического варианта.

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

Простая ГЭ развивается как результат увеличения продолжительности жизни клеток эндометрия за счет резкого угнетения апоптоза на фоне низкой пролиферации, а также гипертрофии эпителия и стромообразования [6]. Морфологическое строение эндометрия при простой ГЭ характеризуется потерей распределения желез в строме. Железы сохраняют простое трубчатое строение, приобретают извитую форму, местами отмечается их кистозное расширение. Простая ГЭ отличается сбалансированной гиперплазией клеток паренхимы и стромы (при отсутствии их атипии), а также явлениями гипертрофии — укрупнением размеров клеток эпителия желез [3].

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

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

В работе В.М. Перельмутера (2008) проведено исследование морфологических изменений эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Автором сделан

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

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

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

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

Инактивация генов, ответственных за апоптоз, репарацию ДНК, адгезию и контактное торможение клеток, вследствие метилирования CpG-островков промоторных и регуляторных областей этих генов является важнейшим событием

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статья напечатана в сокращении. «Акушерство, гинекология и репродукция», № 1, 2012 г.