

Муллина Ирина Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
РЕЦИДИВОВ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук

**Оразов
Мекан Рахимбердыевич**

директор, заведующая лабораторией клинической
морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына»
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Михалева
Людмила Михайловна**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии
ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

**Давыдов
Александр Ильгизирович**

заведующая отделом патоморфологии,
заведующая патологоанатомическим отделением
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук

**Толибова
Гульрухсор Хайбуллоевна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время гиперплазия эндометрия (ГЭ) продолжает привлекать внимание врачей различных специальностей, прежде всего гинекологов, онкологов, морфологов и эндокринологов (Зиядова Э.Р., 2022; Мокану А.М., 2023; Лызикова Ю.А., Смирнова М.В., 2024; Хачатрян А.С. и соавт., 2024).

Высокая распространенность этого заболевания ассоциируется с высоким же риском развития малигнизации и отсутствием четких критериев для прогнозирования этого риска. Проблема ГЭ остается актуальной из-за ее влияния на репродуктивную функцию женщин, ухудшения качества жизни и необходимости госпитализации с целью проведения внутриматочных вмешательств (An H. et al., 2024; Baker-Rand H., Kitson S.J., 2024; Coelingh Bennink H.J.T. et al., 2024).

В настоящее время рак эндометрия (РЭ) удерживает одно из первенствующих мест в структуре рака женских репродуктивных органов, твердо закрепившись на втором месте после рака молочной железы (Coelingh Bennink H.J. T. et al., 2024; Siegel R.L. et al., 2024). Заболеваемость РЭ неуклонно растет и «молодеет», что непосредственно связано с глобальным процессом старения и изменением образа жизни населения, создающими предпосылки к увеличению распространенности ожирения (Давыдов А.И. и соавт., 2018; Лызикова Ю.А., Смирнова М.В., 2024).

Согласно прогнозам Американского онкологического общества, в 2024 году в США будет диагностировано около 67 880 случаев РЭ и более 13 250 смертей от этого заболевания, что составит более 19% (American Cancer Society, 2024).

По данным официальной статистики, в России РЭ в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения составляет 8,1%, а динамика заболеваемости РЭ опережает все другие онкологические заболевания репродуктивной системы женщин (Каприн А.Д. и соавт., 2022). В связи с этим особого внимания заслуживают предраковые изменения эндометрия, представляющие собой характерную последовательность патоморфологических процессов (MacGregor R. et al., 2022; Henderson I. et al., 2024; Niu S. et al., 2024).

Согласно современным представлениям, пролиферативные болезни эндометрия дефинируются как комплекс морфологических поражений – от доброкачественных до злокачественных, опосредованных переходным преинвазивным этапом (Zhang H. et al., 2021; Morrison J. et al., 2022).

Фактически в ткани имеет место формирование гетерогенных пролиферативных процессов, от нормального поликлонального эндометрия, вынужденного отвечать на

аномальные гормональные воздействия, и до моноклональных пролиферативных повреждений, возникающих фокусно и уже сопровождающихся высоким риском развития онкотрансформации. Важной составляющей спектра пролиферативных процессов является ГЭ без атипии – изменение железисто-стромального соотношения более 1 за счет нефизиологической пролиферации железистого компартмента эндометрия с фенотипическими изменениями свойств клеток (Zhang H. et al., 2021; MacGregor R. et al., 2022).

Распространенность ГЭ достигает 133 на 100 тыс. женщин и с возрастом имеет тенденцию к повышению её распространенности. Частота встречаемости заболевания в женской популяции до 30 лет довольно низка, однако после 35–40 лет она практически удваивается (Kazachkov E.L. et al., 2019). Установлено, что частота встречаемости ГЭ без атипии в 3 раза превышает таковую для РЭ (Henderson I. et al., 2024; Niu S. et al., 2024).

Установлено, что 75% пациенткам с ГЭ без атипии в связи с аномальными маточными кровотечениями, которые носят рецидивирующий характер, требуется стационарное лечение (MacGregor R. et al., 2022; Henderson I. et al., 2024; Niu S. et al., 2024). Вместе с тем, до 40% пациенток с рецидивом ГЭ без атипии подвергаются хирургическому лечению повторно и неоднократно, что может привести к утрате репродуктивной функции (An H. et al., 2024).

Однако, несмотря на существующие доступные методы диагностики и терапии, остаются нерешенными вопросы персонализированного подхода к ведению пациенток изучаемой когорты. Разработка и внедрение индивидуализированных стратегий лечения и поддержки представляют собой вызов для современного клинициста, который требует дополнительных исследований и научного обоснования.

Степень разработанности темы. Проблеме ГЭ посвящено множество многоцентровых исследований, однако до сих пор не раскрыты многие её аспекты, в том числе ключевые. Так, нет единого представления об этиологии и патогенетических механизмах формирования ГЭ без атипии, разноречива клиничко-anamнестическая характеристика пациенток репродуктивного возраста с ГЭ, недостаточно полно изучены морфологические, иммуногистохимические (ИГХ) и генетические предикторы риска развития ГЭ и её рецидивов, что затрудняет формулировку единой патогенетической концепции. Нет четкого алгоритма тактики ведения пациенток с ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте с учетом факторов риска её рецидивирования.

Таким образом, ГЭ без атипии представляет собой дискретное мультифакториальное полигенное заболевание с синдромальным характером и высоким риском малигнизации. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭ на этапе отсутствия атипических изменений является важным фактором профилактики неотрансформации ткани эндометрия.

Прогнозирование и профилактика ГЭ представляют собой важную задачу, решение которой в настоящее время позволит клиницистам своевременно верифицировать заболевание и

назначать адекватное лечение, в том числе имеющее целью профилактику рецидивов. Все вышеизложенное обусловило актуальность и определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Установить клиничко-anamнестические факторы риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

2. Выявить отличия экспрессии стероидных рецепторов ER и PR в эндометрии пациенток изучаемой когорты.

3. Установить взаимосвязь рецидива гиперплазии эндометрия без атипии с экспрессией маркеров хронического воспаления (CD138+), пролиферации и апоптоза (Ki67, p53, PTEN).

4. Установить взаимосвязь между рецидивами гиперплазии эндометрия без атипии и мутациями генов *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) и *BRAF* у пациенток изучаемой когорты.

5. Выявить предикторы риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

6. Разработать математические модели для прогнозирования риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

Научная новизна исследования. Углублены существующие представления о патогенезе ГЭ без атипии. Установлена взаимосвязь между рядом клиничко-anamнестических, патоморфологических и ИГХ параметров, влияющих на развитие рецидивов ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Получены приоритетные данные о роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии (положительная экспрессия CD138 и дефектная экспрессия пролиферативных и апоптотических белков Ki67, p53, PTEN в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия) в реализации риска рецидивов ГЭ без атипии у пациенток изучаемой когорты.

Установлены клиничко-anamнестические и ИГХ предикторы риска рецидива ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте. Разработаны эффективные модели математического прогноза риска рецидивов ГЭ без атипии, с использованием клиничко-anamнестических (Модель 1) и ИГХ предикторов (Модель 2), чувствительность которых составляет соответственно 78,9% и 95,6%, специфичность - 82,4% и 97,7%.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные существенно дополняют и углубляют современные представления о патогенезе механизмах формирования рецидивов ГЭ без атипии.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных морфологических и ИГХ методов исследования, позволивших

установить значимые взаимосвязи исследуемых параметров. Научно обоснован персонализированный предиктивный подход к ведению пациенток с рецидивом ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте, предусматривающий стратификацию женщин на группы риска (высокий и низкий), обоснование их углубленного обследования (Модель 1), прогноз персонального риска рецидива (Модель 2). Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ГЭ без атипии на этапе оказания медицинской помощи для улучшения результатов лечения – снижения частоты рецидивов заболевания.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в период 2021–2023 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН: ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» (зав. отделением – к.м.н. Д.Г. Арютин) и ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» (зав. отделением – В.А. Тимченко). Патоморфологическое и ИГХ исследования эндометрия выполняли в лаборатории клинической морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» и патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ» (зав. отделением – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева).

Исследование было открытым, когортным и комбинированным (ретро- и проспективный этапы). Участницы были полностью проинформированы о целях и дизайне исследования, от каждой было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РУДН (протокол №8 от 19 мая 2022 года).

В ретроспективный этап были включены 255 пациенток в возрасте 19-49 лет, госпитализированных с подозрением на ГЭ в период 2021-2023 гг., которых разделили на группы: I группа (n=95) - пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии, II группа (n=85) – пациентки с одним эпизодом ГЭ без атипии без рецидива в анамнезе. Группа морфологического контроля была сформирована из числа пациенток (n=75), госпитализированных с подозрением на ГЭ, у которых после гистероскопии с прицельной биопсией и морфологическим исследованием диагноз ГЭ был исключен. На этом этапе были проведены анализ данных первичной медицинской документации и поиск клиничко-анамнестических факторов риска рецидивирования ГЭ.

В проспективный этап вошли 132 пациентки, госпитализированные в период 2021-2023 гг. с подозрением на ГЭ, стратифицированные тем же способом: I группа (n=45) – пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии, II группа (n=44) – пациентки с впервые выявленной ГЭ без атипии. Группа морфологического контроля – 43 женщины с исключенным диагнозом ГЭ на основании прицельной биопсии и морфологического исследования.

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Критерии включения: репродуктивный возраст, два и более эпизода ГЭ без атипии, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: атипическая ГЭ и РЭ, гормональная терапия в течение 3-х предшествовавших месяцев, беременность и лактация, нарушения системы гемостаза, противопоказания к гормональной терапии, ИМТ ≥ 40 кг/м².

Всем участницам диссертационного исследования выполняли клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, регламентированные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 года "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 года № 60869).

При объективном осмотре оценивали тип телосложения, наличие или отсутствие ожирения, характер распределения подкожно-жировой клетчатки. Производили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле с последующей интерпретацией результатов, согласно классификации ВОЗ. Специальное гинекологическое обследование включало осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал, а также бимануальное исследование матки и придатков.

У всех пациенток изучаемой когорты был выполнен анализ сывороточного уровня 25(OH)D. Исследование производили методом ИФА на аппарате F. HOFFMAN-LA-ROCHE (Швейцария). Интерпретацию результатов осуществляли согласно действующим клиническим рекомендациям, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов «Дефицит витамина D» (2016): дефицит витамина D – концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл, недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 29,9 нг/мл, нормальный уровень – ≥ 30 нг/мл.

Всем пациенткам производили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате «GE Voluson E8» (США) с использованием абдоминального и трансвагинального датчиков с частотами 2-8 МГц и 9-13 МГц, соответственно. В ходе сонографии измеряли параметры тела и шейки матки, размеры и структуру яичников и М-эхо, оценивали структуру и кровотоков эндометрия и миометрия, верифицировали наличие/отсутствие патологических образований матки и придатков. Сонографическим критерием ГЭ у пациенток репродуктивного возраста считали увеличение М-эхо более 7–8 мм на 5-7-й дни цикла при неоднородной структуре ткани с множеством эхогенных включений (Зиядова Э.Р., Мокану А.М., 2023).

Гистероскопическое исследование выполняли всем пациенткам с использованием гистероскопа фирмы Karl Storz (Германия). Производили обзорную визуализацию полости матки и подтверждали наличие гистероскопических признаков ГЭ: неравномерное утолщение и складчатость эндометрия с ярко выраженным сосудистым рисунком.

В ходе работы выполняли морфологическое исследование образцов ткани эндометрия, полученных в ходе мультифокальной биопсии под контролем гистероскопии. Оценка результатов производили в соответствии с общепринятыми критериями (MacGregor R. et al., 2022). Подготовку гистологических препаратов осуществляли по стандартным методикам (MacGregor R. et al., 2022). Рутинное патоморфологическое исследование производили с помощью метода световой микроскопии, которой предшествовала стандартная подготовка биоптатов (фиксация в нейтральном формалине, гистологическая проводка, окрашивание гематоксилином и эозином). Гистологические препараты просматривали на микроскопе DML 100 Leica (Германия). Осуществляли оценку железистого и стромального компонентов, давали характеристику желез по форме и размеру, оценивали активность митотических изменений, симметрию и конфигурацию желез эндометрия.

ИГХ методы исследования выполняли с использованием иммуноштейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR), мембранным белкам плазматических клеток CD138, маркеру пролиферативной активности клеток негистоному белку Ki-67, проапоптотическому белку p53 и ингибитору пролиферации белку PTEN. Оценка экспрессии осуществляли путем количественного и полуколичественного подсчетов. Полученные образцы исследовали с

использованием светового микроскопа «Leica DMLB» со стандартным набором оптики. Оценку результатов ИГХ-исследования производили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски с последующим гистологическим подсчетом показателя Histo-score. Подсчет числа CD138-положительных клеток в строме эндометрия осуществляли с использованием световой микроскопии с увеличением х400 сплошным методом.

Материалом для генетического исследования служили парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, ранее прошедшие подготовительные этапы. Анализ осуществляли путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени». В ходе генетического исследования оценивали мутации *NRAS*, с использованием диагностической панели: *Q61K, G12D, G12C, Q61L, G13D, Q61R, G13R, G12S* (Набор «Тест-*NRAS*-ткань» РЗН 2018/7771); *KRAS* – диагностической панели: *G12S, G12R, G12C, G12D, G12A, G12V, G13D* (Набор «Тест-*KRAS* ткань» РЗН 2018/7776), а также *BRAF* - диагностической панели *V600E, V600K* (Набор «Тест-*BRAF*-ткань» РЗН 2019/9187). Создание микрофотографий гистологических образцов выполняли на микроскопе Leica DMLB с цветной цифровой камерой DFC420 с помощью стандартного программного обеспечения Leica Application Suite v. 3.7.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами риска рецидива гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте следует считать: уровень витамина D менее 30 нг/мл (ОШ=11,2; 95% ДИ: 5,6–22,6); артериальную гипертензию (ОШ=9,38; ДИ: 4,21–20,88) и ожирение (ОШ=5,4; 95% ДИ: 2,8–10,2); наличие в анамнезе обнаруженных при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1,0 мм (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,8–6,3), положительную экспрессию CD138, повышение экспрессии Ki67 в строме желез более 35,0%, а также снижение экспрессии белка PTEN в железах менее 120,0 усл.ед и белка p53 в эпителиальных клетках – менее 5,0%.

2. В основе патогенеза рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте лежит персистенция низкоинтенсивного воспалительного процесса, который обуславливает нарушение пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии. Это проявляется увеличением экспрессии пролиферативного белка Ki67 в строме и снижением экспрессии белка PTEN в железах и белка p53 в эпителиальных клетках.

3. Предложенные математические модели позволяют стратифицировать пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии по наличию риска ее рецидива (Модель 1; чувствительность 78,9%, специфичность - 82,4%) и обосновать целесообразность углубленного обследования (Модель 2; чувствительность 95,6%, специфичность - 97,7%).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистический анализ массива данных производили с помощью программ IBM SPSS v.23.0 и StatTech. Рассчитывали

средние арифметические величины, их среднеквадратичные отклонения и ошибки средних. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, выражали в виде медианы (Me) и квартилей (Q1 – Q3). Сравнение количественных характеристик двух групп, не соответствующих критериям нормального распределения, производили с помощью U-критерия Манна-Уитни, трех групп – с помощью H-критерия Краскала-Уоллеса. При нормальном распределении количественных данных для сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента, а для сравнения трех – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении показателей).

Для демонстрации меры эффекта при сравнении категориальных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), позволяющий продемонстрировать отношение вероятности наступления исхода в основной группе и вероятности наступления исхода в контрольной группе. С целью оценки значений ОШ рассчитывали 95% ДИ, в случае нахождения обеих границ значения >1 или <1 делали вывод о наличии значимых различий для сравниваемых признаков. Для определения наилучших значений параметров для оценки исхода с помощью показателей чувствительности и специфичности применяли анализ ROC-кривой. С помощью коэффициента R^2 Найджелкерка измеряли величину дисперсии, которая могла быть объяснена моделью. Точку отсечения для количественного признака определяли по наибольшему значению индекса Юдена.

Прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, строили с помощью метода бинарной логистической регрессии. Метод пошагового исключения Вальда использовали для отбора значимых предикторов в регрессионной модели. Значимыми считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Апробация диссертационной работы состоялась 10 июня 2024 г. на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН совместно со специалистами из «НИИМЧ им. акад. П.А. Авцына» и «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева, к.м.н. А.Е. Бирюков, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.В. Кактурский), протокол заседания №15.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и

социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» и в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично выкопировала данные из 250 медицинских карт пациенток, сформировала массив данных с учетом контрольной группы, провела дополнительные обследования всех пациенток, включая гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия. Автор отвечала за достоверность всех первичных данных и осуществляла их анализ, а также интерпретацию полученных результатов. Автором лично сформулированы выводы, практические рекомендации и научные положения работы, подготовлены научные публикации.

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Москва, 2022), XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Москва, 2022); X Международной научно-практической конференции (Уфа, 2023) и XVIII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2023).

По материалам диссертационной работы подготовлено 25 публикаций, в том числе 8 статей в изданиях, зарегистрированных в базе SCOPUS, и 17 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК и РУДН.

Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 32 рисунками. Список литературы включает 200 источников, в том числе 173 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что возраст пациенток, вошедших в исследование, колебался от 19 до 49 лет. Медиана возраста женщин с рецидивирующим течением ГЭ без атипии составила 44,0 (Q1-Q3: 40,0–47,0) года. В то же время, медиана возраста пациенток с впервые выявленной ГЭ без атипии была несколько меньше и

равнялась 42,0 (Q1-Q3: 33,0–45,0). Группа контроля оказалась значимо моложе – 28,0 (Q1-Q3: 26,0–33,0; $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$).

В рамках исследования был проведен ретроспективный анализ характера терапии ГЭ у женщин изучаемой когорты. Выявлено, что у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии чаще имели место отказ от терапии (32,2% против 1,2% в группе впервые выявленной), короткий курс лечения, составивший менее 6 месяцев (23,2% против 2,4%), и циклический (во вторую фазу цикла) режим приема прогестагенов (15,8% против 2,4%). Различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты антропометрического исследования показали, что большинство женщин с ГЭ страдали избыточной массой тела (40,6%) или имели ожирение I-II степени (36,1%). Среднее значение ИМТ у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии составило $26 \pm 3,0$ кг/м², с впервые выявленной ГЭ – $23,2 \pm 1,8$ кг/м², а в контрольной группе – $20,9 \pm 0,9$ кг/м² ($p_{1-2}, p_{2-3}, p_{1-3} < 0,05$).

В результате анализа данных гистероскопии установлена более высокая частота диффузной формы ГЭ у пациенток с рецидивирующим её течением (82,1% против 63,5% в группе с одним эпизодом, $p < 0,05$). Стоит также отметить, что у 40% пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии визуализировали гистероскопические признаки хронического эндометрита: множественные микрополипы диаметром до 1,0 мм, микро- и макрогеморрагии в полости матки на фоне усиления сосудистого рисунка, стромальный отек и диффузная/очаговая гиперемия эндометрия (в группе без рецидива – 18,2%, $p < 0,05$). В то же время у всех (100%) пациенток группы контроля эндометрий был однородно окрашен, с равномерной поверхностью, складки имели разную толщину и между складками визуализировались промежутки в виде узких щелей.

При сравнительном анализе уровней 25(OH)D в сыворотке крови было установлено, что для пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии оказался более характерен дефицит витамина D (47,4%), у 32,6% их них имела место недостаточность витамина D и лишь 20,0% обследованных имели нормальный уровень 25(OH)D. Между тем, в группе впервые выявленной ГЭ дефицит витамина D был зафиксирован всего у 7,1% пациенток, у 23,5% была обнаружена недостаточность витамина D и у 69,4% – выявлен адекватный уровень витамина D. В контрольной группе нормальный уровень в крови 25(OH)D имели 84,0% женщин и только у 16,0% была верифицирована недостаточность витамина D ($p_{1,2} < 0,001, p_{1,3} < 0,001, p_{2,3} = 0,023$).

Статистический анализ клинико-anamнестических данных позволил выявить факторы риска рецидивов ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста: отказ/отсутствие медикаментозной терапии ГЭ в анамнезе (ОШ=36,9; 95% ДИ: 4,9–278,0), длительность медикаментозного лечения ГЭ менее 6 мес (ОШ=12,5; 95% ДИ: 2,8–55,0), использование с терапевтической целью циклического режима приема прогестагенов (ОШ=7,8; 95% ДИ: 1,7–

35,1), наличие таких заболеваний, как недостаточность витамина D (ОШ=13,5; 95% ДИ: 5,3–34,0), синдром поликистозных яичников (ОШ=5,7; 95% ДИ: 0,7–48,0), доброкачественная дисплазия молочной железы (ОШ=4,9; 95% ДИ: 2,2–11,0), артериальная гипертензия (ОШ=3,9; 95% ДИ: 1,9–8,8), диффузная форма аденомиоза (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,3–9,2), лейомиома матки (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,1–6,6), обильные менструации при нерегулярном цикле (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,3–4,6), ожирение I-II степени (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,3–4,5) и анемия (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,2–4,6), а также указания в анамнезе на обнаружение при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1,0 мм (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,1–7,9) и курение (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,5–5,6). Полученные результаты не противоречат данным других авторов, описывающих установленные ими факторы риска рецидивирующего течения ГЭ (He Y. et al, 2020; Li X. et al., 2021).

В ходе настоящего исследования морфологическую верификацию ГЭ без атипии проводили на основании таких признаков, как: неравномерно расположенные железы различной формы и величины, кистозное расширение части желез. Большинство уже проведенных исследований фокусировались на изучении экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), а также их изоформ. Исследование Gibson D.A. et al. (2012) впервые выявило увеличение экспрессии ER при ГЭ без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием. Однако, в исследовании Singh A. et al. (2024) изменений экспрессии ER при ГЭ без атипии и отличия от эндометрия в фазу секреции обнаружено не было. Slettenn E.T. et al (2019) также не подтвердили связи между уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов и рецидивом изменений в эндометрии, характерных для ГЭ.

По результатам ИГХ исследования анализа были установлены различия в уровнях экспрессии ER и PR в эндометрии у пациенток изучаемой когорты (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровни экспрессии ER и PR в эндометрии пациенток сравниваемых групп

Локусы	ГЭ без атипии, рецидив (n=45)		ГЭ без атипии, первый эпизод (n=44)		Морфологический контроль (n=43)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ER (железы)	270,00	220,00 – 270,00	270,00	260,00 – 280,00	270,00	260,00 – 275,00	p=0,122
ER (строма)	265,00	260,00 – 275,00	265,00	260,00 – 275,00	215,00	205,00 – 220,00	p _{1,2} <0,001 p _{2,3} <0,001
PR (железы)	275,00	260,00 – 280,00	275,00	270,00 – 280,00	275,00	270,00 – 280,00	p=0,591
PR (строма)	220,00	215,00 – 240,00	230,00	215,00 – 250,00	270,00	265,00 – 280,00	p _{1,2} <0,001 p _{2,3} <0,001

В ходе ИГХ исследования было обнаружено, что увеличение экспрессии ER в строме ($p_{1,2}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$) и снижение PR в строме ($p_{1,2}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$) способствует развитию ГЭ.

Выявлено, что экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в эпителиальных и стромальных клетках значимо ($p<0,001$) выше в биоптатах эндометрия пациенток с рецидивирующей ГЭ по сравнению с биоптатами пациенток в группе впервые выявленной ГЭ и с морфологическим контролем. Экспрессия проапоптотического белка p53 в эпителиальных клетках, напротив, оказалась ниже ($p<0,001$) в группе с рецидивами ГЭ по сравнению с группой с впервые выявленной ГЭ и морфологическим контролем (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровни экспрессий пролиферативных маркеров (Ki-67) и апоптотической активности клеток эндометрия (p53, PTEN)

Маркеры	ГЭ без атипии, рецидив (n=45)		ГЭ без атипии, первый эпизод (n=44)		Морфологический контроль (n=43)		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Ki67 (эпителиальные клетки)	65,00	55,00 – 70,00	35,00	30,00 – 45,00	10,00	5,00 – 15,00	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
Ki67 (стромальные клетки)	35,00	30,00 – 50,00	15,00	10,00 – 20,00	8,00	5,00 – 10,00	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
p53 (эпителиальные клетки)	5,00	0,00 – 5,00	10,00	8,75 – 15,00	10,00	5,00 – 15,00	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$
p53 (стромальные клетки)	1,00	0,00 – 1,00	0,50	0,00 – 1,00	0,00	0,00 – 1,00	$p=0,508$
PTEN (строма)	280,00	270,00 – 280,00	290,00	280,00 – 290,00	280,00	275,00 – 290,00	$p=0,352$
PTEN (железа)	120,00	115,00 – 155,00	145,00	110,00 – 152,50	190,00	115,00 – 210,00	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$

Интересно, что экспрессия опухолевого супрессора PTEN в строме между группами не различалась ($p>0,05$), однако его экспрессия в железах была значимо менее выражена в биоптатах пациенток с рецидивирующей ГЭ по сравнению с образцами женщин с впервые выявленной ГЭ ($p<0,001$).

В результате ИГХ исследования было обнаружено, что экспрессия Ki-67 (Таблица 2, Рисунок 2) у пациенток с рецидивами ГЭ как в эпителиальных, так и в стромальных клетках в сравнении с группами впервые выявленной ГЭ и морфологического контроля была более выражена, причем различия были статистически значимы ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$).

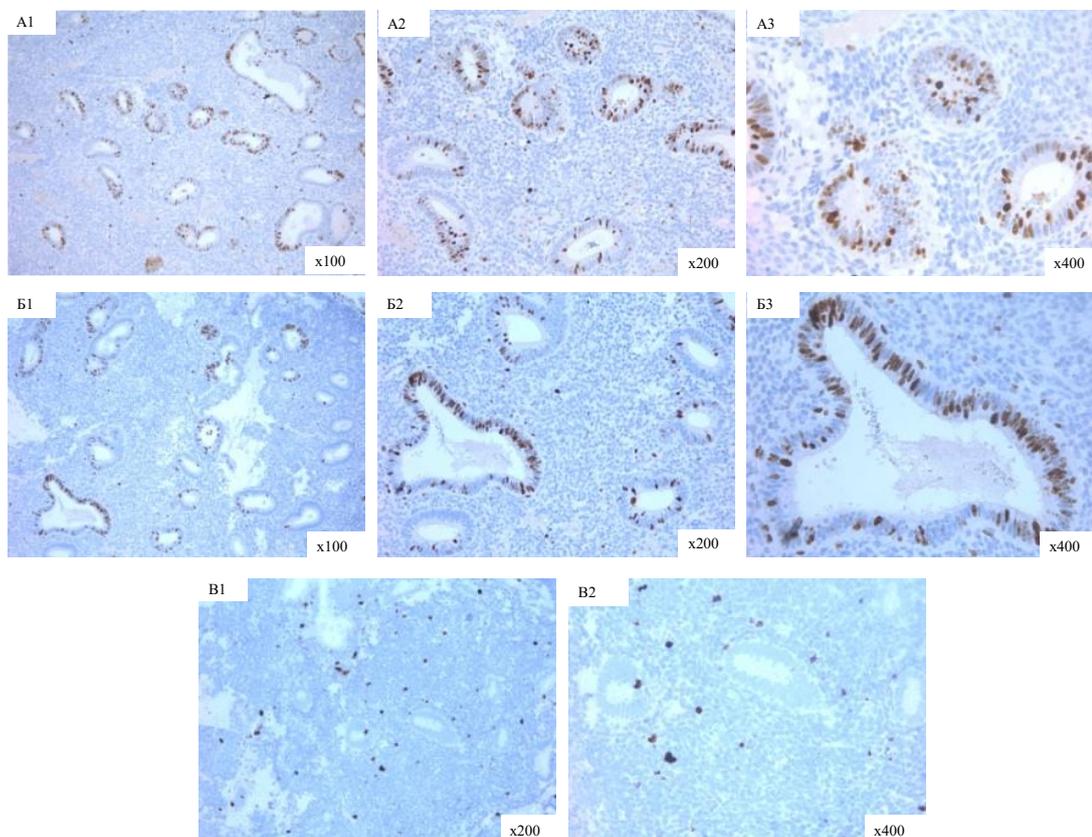


Рисунок 2 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к Ki-67 в эндометрии пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секрета (пациентка группы морфологического контроля, В)

Мнения авторов относительно экспрессии Ki-67 различны: Daud S. et al. (2011) отмечали снижение экспрессии Ki-67 при ГЭ, тогда как Думановская М.Р. и соавт. (2015) не обнаруживали различий в экспрессии Ki-67 при ГЭ и в нормальном эндометрии. Вместе с тем Ордянец И.М. и соавт. (2016) при ГЭ без атипии описали значимое увеличение экспрессии Ki-67. Хасхачих Д.А. и соавт. (2023) в своем исследовании также выявили взаимосвязь повышения экспрессии Ki-67 и рецидивов ГЭ без атипии. В то же время в работе Казачковой Э.А. (2020) Ki-67 уже представлен предиктором риска рецидивирования ГЭ, который вошел в предложенную ею прогностическую модель стратификации.

Согласно современной парадигме, белок p53 контролирует механизмы апоптоза и является супрессором пролиферативных процессов, который активизирует программируемую

гибель поврежденной клетки до начала ее деления. В ходе настоящего исследования выявлена более низкая экспрессия p53 в эпителиальных клетках у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии в сравнении с группой впервые выявленной ГЭ и морфологическим контролем. В стромальных клетках значимых различий экспрессии p53 не получено (Таблица 2, Рисунок 3).

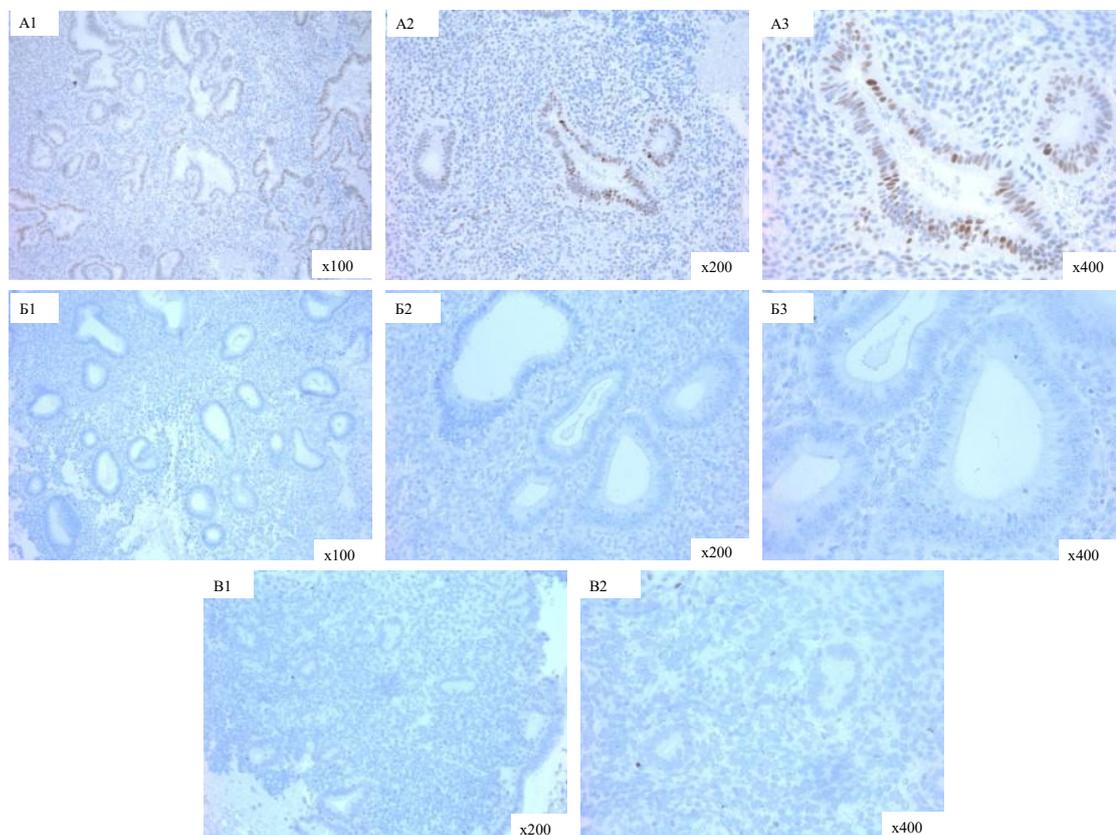


Рисунок 3 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к p53 в эндометрии пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

Эти данные согласуются с результатами работы Wu J. et al. (2023).

По существующим представлениям, PTEN является опухолю-супрессорным геном, кодирующим липидную фосфатазу, функции которой заключаются в обеспечении нормального течения процессов клеточного апоптоза. При ИГХ исследовании активности PTEN в железе и строме у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии было отмечено значимое снижение экспрессии PTEN в железах эндометрия (Таблица 2, Рисунок 4).

По мнению некоторых авторов, степень угнетения экспрессии PTEN имеет прямую корреляцию с наличием ГЭ, частотой рецидивов, а мутации в гене PTEN признаны важным фактором патогенеза РЭ (Wu J. et al., 2023). Однако, в отношении экспрессии PTEN её значения для прогнозирования рецидива ГЭ исследователи ранее не выявляли (Sletten E.T. et al., 2019).

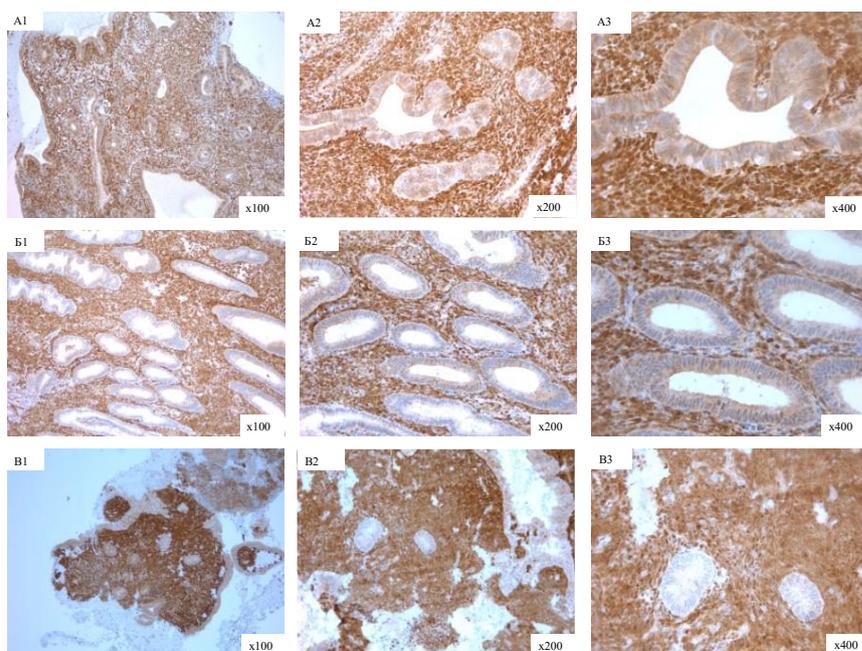


Рисунок 4 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к PTEN в эндометрии пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

С целью верификации ИГХ признаков хронического эндометрита (обнаружение плазмоцитов) использовали антитела к CD-138 (Рисунок 5).

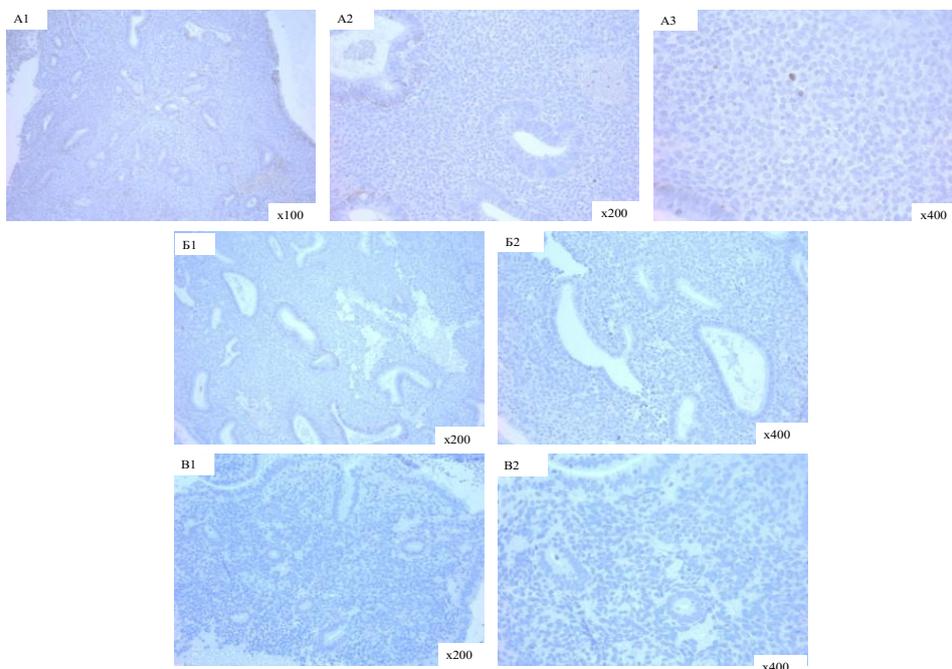


Рисунок 5 – Иммуногистохимическая реакция с антителом CD-138 в эндометрии пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие об увеличении пролиферации стромальных клеток, диссоциации между созреванием эпителия и стромы, обнаружены признаки прецидуальной реакции, а также хронического воспаления в строме эндометрия (лимфоциты, плазмциты, фиброз). При рецидивирующей ГЭ без атипии хронический эндометрит низкой степени активности был верифицирован в биоптатах 46% пациенток (при впервые выявленной ГЭ без атипии – только у 6,8%, $p < 0,05$).

Литературные данные свидетельствуют о низкой частоте мутаций *KRAS* при ГЭ (3%) и их связи с прогрессией в РЭ, но не с рецидивированием ГЭ без атипии (Sideris M. et al., 2019; Zhao J. et al., 2021; Peng H. et al., 2024). В ходе настоящего исследования внимание было сфокусировано на генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, однако мутации в генах *RAS* и *BRAF* нами обнаружены не были ($p > 0,05$).

На основании результатов морфологического и ИГХ исследования были расширены представления о возможном патогенезе рецидива ГЭ без атипии. Полученные данные позволяют предположить, что в основе патогенеза рецидивов ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте лежит персистенция низкоинтенсивного воспалительного процесса, который обуславливает нарушение пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии. Это проявляется увеличением экспрессии ядерного пролиферативного белка Ki67 в строме и снижением экспрессии белка PTEN в железах и белка p53 в эпителиальных клетках (Рисунок 6).

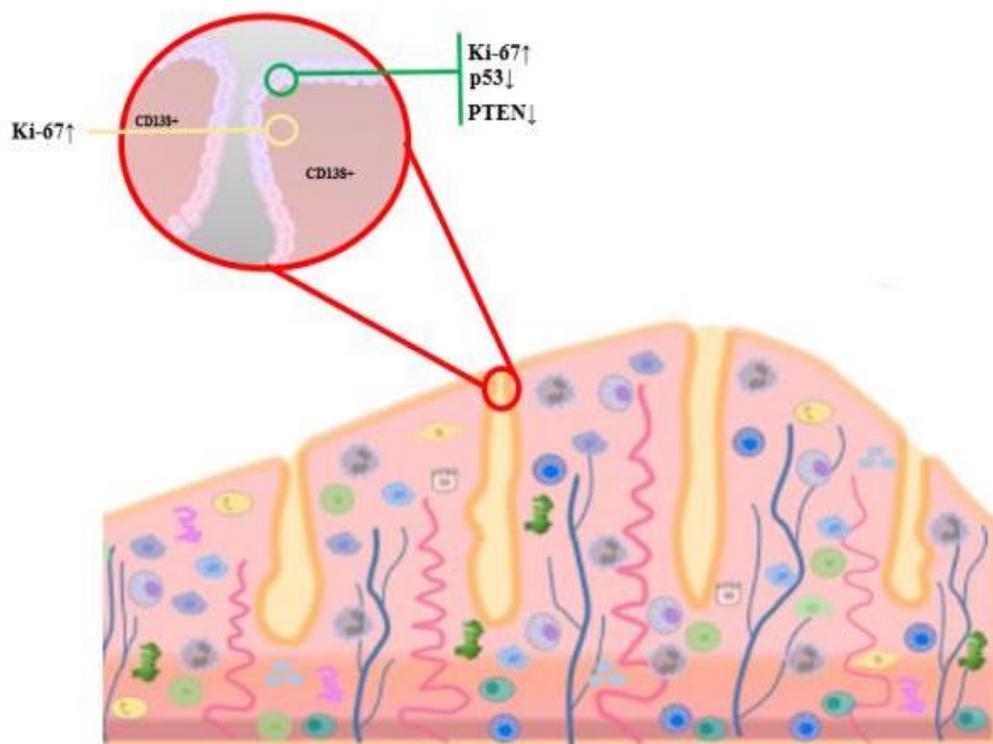


Рисунок 6 – Схема патогенеза гиперплазии эндометрия, имеющей рецидивирующее течение

На основе результатов предыдущих этапов исследования с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогноза риска рецидивов ГЭ без атипии с использованием метода пошагового отбора Вальда. В ходе отбора были определены 4 предиктора, которые влияли на исход (Модель 1).

Показано, что полученная зависимость описывается уравнением:

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z=-2,102 + 0,927X_{O} + 1,950X_{AG} + 1,607X_{HVD} + 1,090X_{M},$$

где P – значение логистической функции, отражающее вероятность рецидивов ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте;

X_O – наличие ожирения I-II степени (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{AG} – наличие артериальной гипертензии (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{HVD} – уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_M – указание в анамнезе или обнаружение при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1,0 мм (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Установлено, что полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,606. Рецидивирующее течение ГЭ без атипии прогнозировали при значении логистической функции $P \geq 0,606$. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 78,9% и 82,4%.

Для оценки персонального риска рецидивирования ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте на основании ИГХ данных методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая Модель 2. С использованием метода пошагового отбора Вальда были найдены 4 предиктора, которые значимо влияли на риск рецидивирования.

Выявленную зависимость описывали уравнением:

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z=6,750 + 0,346X_{Ki67c} - 1,127X_{p53} + 0,426X_{CD138+} - 0,049X_{PTENж},$$

где P – значение логистической функции, отражающее вероятность рецидивов ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте;

X_{Ki67c} – повышение экспрессии Ki67 в строме желез более 35,0% (в целых числах, %);

X_{p53} – уровень экспрессии p53 в эпителиальных клетках менее 5,0% (в целых числах, %);

X_{CD138+} – положительная экспрессия CD138 (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{PTENж}$ – снижение экспрессии белка PTEN в железах менее 120,0 усл.ед (в целых числах, усл.ед.).

Построенная регрессионная модель оказалась статистически значима ($p<0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало

наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,503. Рецидивирующее течение ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте прогнозировалось при значении логистической функции $P \geq 0,503$. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 95,6% и 97,7%.

Обобщение полученных результатов позволило разработать алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с ГЭ без атипии с использованием предложенных математических моделей, позволяющих выявить риск рецидивирования (Рисунок 7). Персонализированный подход к тактике ведения пациенток определяется риском рецидивирующего течения ГЭ без атипии (есть/нет).

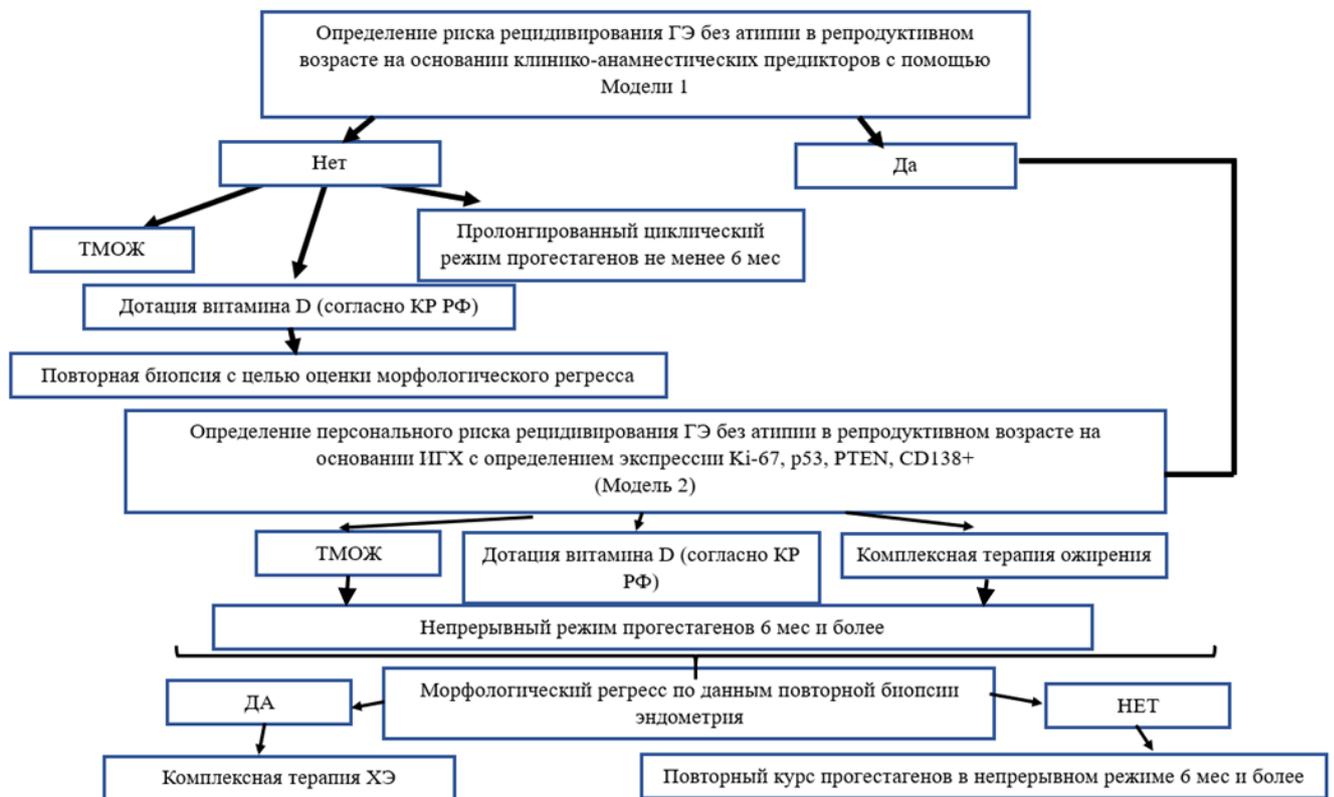


Рисунок 7 - Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты проведенного диссертационного исследования, можно заключить, что в основе патогенеза рецидивов ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте лежит персистирующее низкоинтенсивное воспаление, которое создает предпосылки к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии. Это проявляется увеличением экспрессии ядерного пролиферативного белка Ki67 в строме и снижением

экспрессии белка PTEN в железах и белка p53 в эпителии. Данные предикторы могут служить основой разработки программ ведения пациенток репродуктивного возраста с учетом оценки риска рецидивирования ГЭ без атипии.

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие **выводы:**

1. Клинико-анамнестическими факторами риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте следует считать: отказ/отсутствие медикаментозной терапии гиперплазии эндометрия в анамнезе (ОШ=36,9; 95% ДИ: 4,9–278,0), длительность медикаментозного лечения гиперплазии эндометрия менее 6 мес (ОШ=12,5; 95% ДИ: 2,8–55,0), использование с терапевтической целью циклического режима приема прогестагенов (ОШ=7,8; 95% ДИ: 1,7–35,1), наличие таких заболеваний, как недостаточность витамина D (ОШ=13,5; 95% ДИ: 5,3–34,0), синдром поликистозных яичников (ОШ=5,7; 95% ДИ: 0,7–48,0), доброкачественная дисплазия молочной железы (ОШ=4,92; 95% ДИ: 2,19–11,03), артериальная гипертензия (ОШ=3,9; 95% ДИ: 1,9–8,8), диффузная форма аденомиоза (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,3–9,2), лейомиома матки (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,13–6,6), обильные менструации при нерегулярном цикле (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,3–4,6), ожирение (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,3–4,5) и анемия (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,2–4,6), а также указания в анамнезе либо обнаружение при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1,0 мм (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,1–7,9) и курение (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,5–5,6).

2. Достоверные отличия экспрессии стероидных рецепторов ER и PR в эндометрии при гиперплазии пациенток эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте определяет более высокая, по сравнению с группой морфологического контроля, экспрессия в строме эстрогеновых рецепторов (ER) [соответственно 265 усл.ед. (Q1-Q3: 260,0–275,0) против 215,00 усл.ед (Q1-Q3: 205,0–220,0), $p < 0,001$] и более низкая - прогестероновых рецепторов (PR) [220 усл.ед. (Q1-Q3: 215,0–240,0) против 270,0 усл. ед. (Q1-Q3: 265,0–280,0), $p < 0,001$].

3. Для пациенток с рецидивами гиперплазии эндометрия без атипии характерны значимо более высокая, по сравнению с пациентками без рецидивов, экспрессия Ki-67 в железистых структурах (65,0% против 35,0%; в группе морфологического контроля - 10,0%, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$); и стромальных клетках [35,0% против 15,0% , в группе морфологического контроля – 8,0%, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$], а также достоверное снижение экспрессии белка p53 в эпителиальных клетках [5,0% против 10,0%, в группе морфологического контроля – 10,0%, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$], экспрессии белка PTEN в железах [120,0 усл.ед. против 145,0 усл.ед., в группе морфологического контроля – 190,0 усл.ед. $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$] и положительная экспрессия CD138 (ОШ=0,27; 95% ДИ: 1,13–7,92). Это свидетельствует о персистенции низкоинтенсивного воспаления, которое

обуславливает нарушение пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии и служит триггером развития рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

4. У пациенток изучаемой когорты мутации генов *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) и *BRAF* не обнаружены ($p > 0,05$).

5. Клинико-анамнестическими предикторами риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте следует считать: сывороточный уровень 25(OH)D менее 30 нм/мл (ОШ=11,2; 95% ДИ: 5,55–22,57); наличие артериальной гипертензии (ОШ=9,38; ДИ: 4,21–20,88); наличие ожирения I-II степени (ОШ=5,38; 95% ДИ: 2,826–10,237); указание в анамнезе на обнаружение при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1,0 мм (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,83–6,3). Иммуногистохимическими предикторами риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте являются: в репродуктивном возрасте положительная экспрессия CD138 повышение экспрессии Ki67 в строме желез более 35,0%, а также снижение экспрессии белка PTEN в железах менее 120,0 усл.ед и белка p53 в эпителиальных клетках менее 5,0%.

6. Математические модели с использованием клинико-анамнестических (Модель 1) и иммуногистохимических (Модель 2) предикторов позволяют с высокой точностью прогнозировать риск рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте (чувствительность Модели 1 - 78,9%, специфичность - 82,4%; чувствительность Модели 2 - 95,6%, специфичность - 97,7%).

Полученные данные позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Современная тактика ведения пациенток с ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте должна быть персонифицирована на основании их пошаговой стратификации в отношении возможного риска развития рецидивов.

2. Разработанные математические модели целесообразно использовать для выделения контингента риска рецидива ГЭ без атипии (прогнозирование с использованием персональных клинико-анамнестических и иммуногистохимических параметров).

3. У пациенток с высоким риском рецидива ГЭ без атипии необходима терапия прогестагенами в непрерывном режиме не менее 6 месяцев с последующей оценкой достижения морфологического регресса в соответствии с актуальным клиническим протоколом.

4. При выявлении морфологических признаков персистирующего воспаления в эндометрии, после достижения морфологического регресса с использованием прогестагенов для снижения риска рецидивов целесообразно провести терапию хронического эндометрита.

5. При выявлении у пациенток с ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте недостаточности витамина D [уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл] необходима ее коррекция в дозах, регламентированных действующими клиническими рекомендациями.

6. С целью снижения частоты рецидивов ГЭ без атипии, следует рекомендовать терапевтическую модификацию образа жизни и комплексную терапию ожирения, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективны исследования, посвященные углубленному изучению патогенеза развития рецидивов ГЭ в различных возрастных когортах, с расширением спектра использования ИГХ и генетических панелей, что позволит уточнить различия в характере структурно-функциональных изменений эндометрия и выявить новые маркеры прогноза риска рецидива ГЭ с атипией и без таковой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оразов, М.Р. Гиперплазия эндометрия и резистентность к прогестерону - непростые взаимоотношения / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, И.А. Муллина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27. – № 1. – С. 65-70.
2. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 246-250.
3. Обзор мировых и отечественных клинических рекомендаций по менеджменту пациенток с полипами эндометрия / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 427-431.
4. Профилактика гиперплазий эндометрия в репродуктивном периоде / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Р.Е. Орехов [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 101-106.
5. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Р.Е. Орехов, И.А. Муллина // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 454-458.
6. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 416-423.
7. Аномальные маточные кровотечения и ожирение: современная парадигма / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 6. – С. 54–64.
8. Предиктивный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии / М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов, Л.М. Михалева [и соавт.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 3. – С. 8-12.
9. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 11-15.
10. Оразов, М.Р. Рецидивирующая эндометриальная гиперплазия без атипии в репродуктивном возрасте. Прогнозирование и ранняя диагностика / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, И.А. Муллина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – № 3 (41). – С. 30-33.
11. Прогнозирование рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии / М.Р. Оразов,

Л.М. Михалева, И.А. Муллина, З.С. Айвазова // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2023. – Т. 11. – № 5. – С. 122-125.

12. Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием моноклеаров / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина // *Клинический разбор в общей медицине.* – 2023. – Т. 4. – № 3. – С. 41-46.

13. Оразов, М.Р. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, И.А. Муллина // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2022. – Т. 10. – № 3 (37). – С. 62-67.

14. Взгляд на патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Л.М. Михалёва, И.А. Муллина // *Трудный пациент.* – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 35-38.

15. Алгоритм действий клинициста при гиперпластических процессах эндометрия / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Л.М. Михалёва [и соавт.] // *Трудный пациент.* – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 39-42.

16. Патогенез рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии / М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва, И.А. Муллина, Л.М. Леффад // *Трудный пациент.* – 2021. – Т. 19. – № 6. – С. 36-39.

17. Оразов, М.Р. Прогнозирование рецидивирующей гиперплазии эндометрия / М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва, И.А. Муллина // *Трудный пациент.* – 2021. – Т. 19. – № 7. – С. 6-8.

18. Гиперплазия эндометрия -от патогенеза к эффективной терапии / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2021. – Т. 9. – № 3 (33). – С. 21-28.

19. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2021. – Т. 9. – № 3 (33). – С. 48-55.

20. Гистероскопическая картина рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева [и соавт.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2024. – Т. 12. – Спецвыпуск. – С. XX–XX.

21. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг? / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // *Клинический разбор в общей медицине.* – 2023. – Т. 4. – № 9. – С. 21–30.

22. Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // *Клинический разбор в общей медицине.* – 2023. – Т. 4. – № 9. – С. 16–20.

23. Муллина И.А. Предикторы рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / И.А. Муллина // *Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практической конференции. В 2 частях.* – Уфа, 2023. – С. 146-152.

24. Муллина И.А. Гиперплазия эндометрия как фактор риска рака эндометрия / И.А. Муллина // XVI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»: тезисы. – Москва, 2022. – С. 49-50.

25. Муллина И.А. Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии / И.А. Муллина // IV Общероссийская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Оттовские чтения»: тезисы. – Москва, 2022. – С. 24.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГИПЕРПЛАЗИИ
ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

Муллина Ирина Александровна
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено повышению эффективности прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Установлено, что в основе патогенеза её рецидивов лежит персистенция низкоинтенсивного воспаления в эндометрии, обуславливающая нарушение пролиферативно-апоптотического контроля, что проявляется повышением экспрессии маркеров Ki67, PTEN и CD138 и снижением маркера p53. Обоснован персонализированный подход к предиктивному ведению пациенток с гиперплазией эндометрия, предусматривающий стратификацию женщин на группы риска с использованием математических моделей на основании клинико-anamnestических (чувствительность – 78,9%, специфичность – 82,4%) и иммуногистохимических предикторов (чувствительность – 95,6%, специфичностью – 97,7%). Предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, позволяющая повысить эффективность прогноза рецидивов.

**PREDICTION AND PREVENTION OF RECURRENCE OF ENDOMETRIAL
HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA IN THE REPRODUCTIVE AGE**

Mullina Irina Alexandrovna
(RUSSIA)

The dissertation research is dedicated to improving the efficiency of predicting endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. It has been established that the pathogenesis of its recurrence is based on the persistence of low-intensity inflammation in the endometrium, causing a disruption in proliferative-apoptotic control, which is manifested by an increase in the expression of Ki67, PTEN, and CD138 markers and a decrease in the p53 marker. A personalized approach to the predictive management of patients with endometrial hyperplasia has been substantiated, providing for the stratification of women into risk groups using mathematical models based on clinical and anamnestic predictors (sensitivity - 78.9%, specificity - 82.4%) and immunohistochemical predictors (sensitivity - 95.6%, specificity - 97.7%). A modification of the routine algorithm for managing reproductive-age patients with endometrial hyperplasia without atypia is proposed, allowing for increased effectiveness in predicting recurrences.