

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ (РУДН)

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Оразов Мекан Рахимбердыевич
доктор медицинских наук

Михалева Людмила Михайловна
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Москва – 2024

Оглавление

| | |
|---|----|
| Введение..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 13 |
| 1.1. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему. | 13 |
| 1.2. Классификация гиперплазии эндометрия..... | 17 |
| 1.3. Этиология гиперплазии эндометрия без атипии..... | 20 |
| 1.4. Патогенез рецидивирующей гиперплазии без атипии | 28 |
| 1.5. Методы диагностики гиперплазии эндометрия | 31 |
| 1.6. Тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия | 36 |
| 1.7. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии..... | 41 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 43 |
| 2.1. Материалы исследования | 43 |
| 2.2 Методы исследования..... | 45 |
| 2.2.1 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования..... | 45 |
| 2.2.2. Морфологическое исследование | 48 |
| 2.2.3. Методы статистического анализа..... | 50 |
| ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ БЕЗ АТИПИИ | 52 |
| 3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с эндометриальной гиперплазией без атипии | 52 |
| 3.2 Клинико-anamнестические и лабораторные данные пациенток с эндометриальной гиперплазией без атипии | 62 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ ... | 71 |
| ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ БЕЗ АТИПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА | 85 |
| 5.1 Прогнозирование риска рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста..... | 85 |
| 5.2 Алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте | 95 |
| ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 97 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 109 |
| Список сокращений | 114 |
| Список литературы | 116 |

Введение

Актуальность темы исследования. В настоящее время гиперплазия эндометрия (ГЭ) продолжает привлекать внимание врачей различных специальностей, прежде всего гинекологов, онкологов, морфологов и эндокринологов [195]. 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 [71].

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 [168,165]. Заболеваемость РЭ неуклонно растет и «молодеет», что непосредственно связано с глобальным процессом старения и изменением образа жизни населения, создающими предпосылки к увеличению распространенности ожирения [5].

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% [30]. Согласно данным официальной статистики РЭ в России в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения составляет 8,1%, а динамика заболеваемости РЭ опережает все другие онкозаболевания репродуктивной системы [36]. В связи с этим особого внимания заслуживают предраковые изменения эндометрия, представляющие собой характерную последовательность патоморфологических процессов [106].

Согласно современным представлениям, пролиферативные болезни эндометрия дефинируются как комплекс морфологических поражений – от доброкачественных до злокачественных, опосредованных переходным преинвазивным этапом [120,195]. 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 [106,195]. Пусковым механизмом пролиферативных динамических морфологических изменений, потенциально прогрессирующих до РЭ, считается гиперпластический процесс эндометрия. Раннее выявление этого патологического состояния позволит провести своевременную профилактику, направленную на уменьшение прогрессирования рака [106,149].

Распространенность ГЭ достигает 133 на 100 тыс. женщин и имеет тенденцию повышения с возрастом. Частота встречаемости у женщин до 30 лет довольно низка, однако после 35–40 лет она увеличивается и достигает своего пика в возрастной группе 50–54 лет [74]. Установлено, что частота встречаемости ГЭ в 3 раза выше, чем число случаев РЭ [86]. Согласно статистическим данным, 75% пациентам с эндометриальной гиперплазией в 75% случаев требуются стационарное лечение в связи с АМК и носят рецидивирующий характер. Важно отметить, что хирургическое лечение выполняют примерно 40% больных с рецидивом ГЭ, что нередко лишает женщин возможности реализовать свою репродуктивную функцию [96].

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 клинико-анамнестическая 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 неоттрансформации 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.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Установить клинико-анамнестические 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, Bcl-2, 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 клинико-анамнестических, 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 клинико-анамнестические и ИГХ предикторы риска рецидива ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте. Разработаны эффективные модели математического прогноза риска рецидивов ГЭ без атипии, с использованием клинико-анамнестических (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 персонифицированный 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). Респондентки 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 2020-2022 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.

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 многомерной логистической регрессии. 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 медицинского института 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 РUDN.

ГЛАВА 1. ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гиперплазия эндометрия: современные данные.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) дефинируется как нефизиологическая пролиферация эндометриального компартмента, которая приводит к изменению архитектоники железисто-стромального компонента с различными изменениями фенотипических свойств клеток и увеличением количества желез, в сравнении с эндометрием в стадию пролиферацию [5,12,161].

Согласно данным Коллегии акушеров-гинекологов из Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)), Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)), Америки (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) гиперплазия эндометрия имеет переходный преинвазивный этап, который формируют гетерогенную группу патологических процессов в результате гормонального дисбаланса и сопровождается высоким риском развития рака эндометрия (РЭ) [5,12,33].

Проблема гиперплазии эндометрия остается актуальной в связи с сопутствующими нарушениями репродуктивной системы у женщин, а также с ухудшением качества жизни и необходимостью госпитализации по причине АМК. В структуре заболеваний репродуктивной системы женщины страдают ГЭ, по литературным данным, от 10% до 50% [72]. Согласно статистическим данным, до 75% пациенток с гиперплазией эндометрия, требующих стационарного лечения, сталкиваются с рецидивирующей формой этого заболевания, около 40% женщин с рецидивом ГЭ выполняют оперативные манипуляции, что может стать причиной потери фертильности, ассоциированной с внутриматочным фактором [33,72]. Стоит также отметить, что точное распространение ГЭ нельзя оценить вследствие таких факторов, как бессимптомное течение, отсутствие регистрации заболеваемости в официальных источниках [43].

По данным научной литературы, на вероятность развития ГЭ без атипии, в том числе рецидивирующее или малигнизирующее течение этого патологического

состояния, могут влиять географические факторы и принадлежность женщин к определенной этнической группе. Известно, что за последние 20 лет распространенность заболевания существенно увеличилась — с 5% до 28% [56]. Ежегодно в западных странах ГЭ без атипии впервые выявляют у 150–200 тысяч женщин [114].

Определить действительную распространенность ГЭ без атипии не представляется возможным, поскольку исследования гетерогенны и их данных расходятся. Тем не менее встречаемые в научной литературе данные ярко демонстрируют масштаб проблемы. Например, по результатам однокогортного исследования Qing Cong et al., распространенность ГЭ без атипии в госпитале Китая составила 6,07% среди всех нозологий, поражающих матку и зарегистрированных в госпитале в текущем году [130]. В работах авторов из США и Южной Кореи представлены следующие данные: ГЭ выявляют у 270 женщин перименопаузального периода на 100 000 и у 121 женщины на 100 000 соответственно [48].

Участницами статистических исследований, направленных на изучение распространенности ГЭ без атипии, чаще всего становятся женщины в перименопаузальном периоде, поскольку именно они входят в группу риска по этому заболеванию. В связи с этим оценивать географическое распределение ГЭ без атипии будут относительно пациенток этого возраста. По данным крупного метаанализа, за последние 2-5 лет эти показатели таковы: США – более 1000 женщин перименопаузального периода; Греция – 716; Италия – 625; Новая Зеландия – 987; Турция – 1120; Индия – 524; Бельгия 670 [48].

ГЭ без атипии по сути является доброкачественным процессом, в связи с чем досконального учета заболеваемости не ведется, как это происходит в случае со злокачественными состояниями. Для получения статистических данных проводят отдельные исследования, однако они разрознены и не имеют единых критериев, что значительно усложняет анализ. Все это свидетельствует об острой необходимости научных работ, направленных на изучение ГЭ без атипии у пациенток фертильного возраста.

В России по официальным данным за 2022 год распространенность рака эндометрия составляет 195,6 на 100 тыс. населения. Увеличение данного показателя обусловлено ростом заболеваемости и выявляемости, увеличением выживаемости онкологических больных. Впервые выявленный рак эндометрия диагностируется более чем в 26995 случаев в течение года, что составляет 8,1% от общей структуры онкологической заболеваемости среди женщин и занимает стойкое второе место в течение последних нескольких лет [6,25].

По оценкам, в 2023 году в США диагностировано 66 200 случаев РЭ, и 13 030 женщин имели летальный исход от этого заболевания. Показатели заболеваемости среди представителей всех рас, вместе взятых, продолжают увеличиваться почти на 2% в год у женщин моложе 50 лет и на 1% в год у женщин старшего возраста. Заболеваемость РЭ возросла с середины 1990-х годов, увеличиваясь на 0,7% в год с 2016 по 2020 год [30]. Согласно подсчетам американского сообщества онкологов, одна из 32 американок подвержена риску заболеть РЭ в течение жизни [152]. Стоит отметить, показатель ранней диагностики РЭ в России имеет тенденцию к улучшению и составляет 84,7% на I–II стадии, на III – 8,6% и на IV – 6,0% [5,25].

Согласно исследованиям Американского онкологического общества, по оценкам, 70% случаев рака тела матки связаны с избыточной массой тела и недостаточной физической активностью и, таким образом, потенциально предотвратимы.

По последним данным, динамика заболеваемости РЭ опережает все другие онкозаболевания репродуктивной системы. В связи с этим настоятельно важно уделять особое внимание предраковым поражениям эндометрия, представляющим собой характерную последовательность патоморфологических процессов. ГЭ часто является предшественником РЭ: у 25–80% женщин это онкологическое заболевания возникает на фоне гиперпластических процессов эндометрия [30]. Заболеваемость эндометриальной карциномой неуклонно растет и молодеет, что безусловно взаимосвязано с глобальным старением и изменением образа жизни населения планеты, ассоциированного с увеличением распространенности ожирения [5,30].

Показательны итоги исследования «случай-контроль», проведенном в группе из 7947 женщин с диагнозом гиперплазия эндометрия, у 138 был диагностирован РЭ в среднем через 6 лет после морфологически верифицированной ГЭ [125]. Двадцатилетний риск прогрессирования составил 5% для ГЭ без атипии и 28% атипичной ГЭ. В целом, для ГЭ без атипии кумулятивный риск прогрессирования увеличился с 1,2% до 1,9% в течение 4 лет и до 4,6% в течение 9 лет [75,152]. По последним данным, 5-летняя относительная выживаемость для РЭ составляет 84%, что является положительной динамикой [5,30,125]. Однако необходимо продолжить исследования, которые позволят разработать программы канцеропревенции с квалифицированной морфологической оценкой эндометрия для формирования групп высокого онкологического риска, а также улучшить тактику ведения пациенток [60,86].

Симптомы ГЭ могут быть схожи с признаками аномальных маточных кровотечений. Именно поэтому при обследовании пациентки нельзя опираться только на клинические проявления, а следует проводить дифференциальную диагностику. Обязательным этапом для подтверждения диагноза ГЭ без атипии считают морфологическое исследование [200]. К всеобщему огорчению, хирургический метод лечения является наиболее распространённым методом при ГЭ. Учитывая склонность ГЭ к рецидивам и рост впервые выявленных пролиферативных процессов, количество проводимых внутриматочных манипуляций с каждым годом будет только увеличиваться, что приведет к неизбежному росту осложнений: кровотечение, воспаление органов малого таза, перфорация матки, анестезиологические осложнения, и даже к более отдаленным последствиям - бесплодие.

Не У и др. в своем исследовании установили, что около 6,5% пациенток страдают ГЭ в возрасте от 20 до 44 лет, из них 70–88% не осуществили свои репродуктивные функции [75]. Неэффективная терапия нередко становится причиной рецидива заболевания, что в некоторых ситуациях может потребовать повторного проведения внутриматочных манипуляций. Как правило, хирургические вмешательства ассоциированы с риском травматизации тканей,

повреждения слизистой оболочки матки и формирования маточного фактора бесплодия [1,200]. Одним из основных форм бесплодия маточного генеза – внутриматочные синехии. Распространенность внутриматочных адгезий колеблется от 24 до 62%, а вероятность рецидива при отсутствии предотвращающих мер составляет от 25% до 92% [184,200].

Учитывая растущее количество пациенток с ГЭ в репродуктивном возрасте, становится важным решить вопрос сохранения их фертильности и способности осуществить свои репродуктивные функции.

Историческая справка. Согласно первоисточнику, в 1900 году Томас Каллен в трактате о раке матки описал доброкачественный гиперпластический процесс эндометрия, описывающийся как невоспалительный процесс, в котором обнаруживается один существенный и практически постоянный фактор, а именно отсутствие желтого тела, следовательно, отсутствие прогестерона и отсутствие секреторной трансформации. В течение нескольких лет производились исследования по данному направлению и было установлено, что ГЭ – это чрезмерный рост нормального эндометрия из-за переизбытка эстрогена. В исторических очерках было отмечено, что гиперпластический эндометрий проявлялся кровотечением, как правило. Именно из-за кровотечения, этот патологический процесс в те времена заинтересовал многих клиницистов. Ученые пришли к выводу, что причиной развития гиперплазии эндометрия считалось гиперэстрогения на фоне дефицита прогестерона [200]. В течение долгих лет маточные кровотечения при гиперплазии эндометрия назывались меноррагиями неизвестного происхождения, где с целью лечения ГЭ и профилактики РЭ проводили операции по удалению матки [200]. Накопленные исторические данные о ГЭ позволили нам правильно акцентировать свое внимание на важные аспекты: факторы риска, патогенез, диагностика, лечение и профилактика.

1.2. Классификация гиперплазии эндометрия

В 1904 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к единому консенсусу и приняла за правило классифицировать заболевание на два основных

подтипа: ГЭ без атипии и ГЭ с атипией. При этом обе клинические формы подразделялись на простую и сложную [37]. Данная классификация базировалась на изменениях различной степени ядерной структуры клетки и железисто-стромального компонента эндометрия [59,162]. Однако в 2014 г. ВОЗ для улучшения восприятия результатов исследователями изменила на бинарную классификацию, в которой выделяют две категории: гиперплазия эндометрия без атипии и атипическая ГЭ/интраэпителиальная эндометриальная неоплазия (ИЭН) [33,50,64,161].

В ходе микроскопического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяют следующие признаки: диффузное или мультифокальное увеличение количества желез эндометрия, при этом стромальный компонент может визуально не определяться, гиперплазированные железы смешиваются с нормальными, сохранными, железами, при этом клеточная полярность и адгезия сохранены, что можно считать важным дифференциально-диагностическим признаком [167,189]. Такие результаты исследования в зависимости от выраженности гиперплазии могут натолкнуть морфолога на ошибочное мнение о циклическом изменении эндометрия или о высокодифференцированной карциноме эндометрия. Именно поэтому в случае рецидива и врач, и морфолог должны исключить прогрессирование ГЭ без атипии и злокачественного перерождения. Между тем, атипическая ГЭ/ИЭН имеет сложные изменения в железах, приводящие к значительному уменьшению стромального компонента и имеющие отличительные ядерные атипические изменения (размером >1 мм). Для корректной оценки АГЭ/ИЭН необходимо помнить отличия от РЭ: отсутствие стромальной десмоплазии и обширного железистого слияния [21,85]. В 2019 г. в Канадском гайдлайне описали морфологическую картину эндометрия после терапии прогестинами и сформировали новый термин – псевдодецидуализация, характеризующаяся уменьшением железистого компонента и выраженности атипических изменений [33].

На основании классификации, принятой ВОЗ в 2014 г., коллегии акушеров-гинекологов разных стран разработали основную тактику ведения пациенток с ГЭ, учитывая две совершенно разные клинико-морфологические фенотипы. Данные гайдлайны основываются на консервативном лечении (прогестагены) и хирургическом методе (тотальная гистерэктомия). Однако у данных методов есть свои минусы: возраст пациентки, социальный статус, фертильность, соматические болезни не учитываются при выборе метода лечения [1,30,33].

По данным ВОЗ, бесплодием страдают около 186 млн человек, которая составляет 8–12% супружеских пар в мире. Согласно литературным данным, критический уровень в репродуктивном потенциале населения является 15–20% [104]. Однако в России данный показатель коррелирует в зависимости от региона и составляет 10–15% [10]. Сохранение, восстановление и укрепление репродуктивного потенциала страны – один из важнейших приоритетов государственных программ в России. Именно поэтому поддержание здоровья потенциальных матерей и отцов и изучение факторов, влияющих на фертильность и возможность успешного зачатия и вынашивания беременности, приобретают особую важность для разработки эффективных стратегий и тактик [200]. Одним из актуальных вопросов является обеспечение своевременной ранней диагностики, профилактики и проведения консервативной терапии гиперпластического процесса в органах репродуктивной системы. Этот вопрос становится особенно острым, учитывая важность предупреждения и лечения подобных заболеваний [15,180].

Однако, несмотря на существующие методы диагностики и терапии, остается нерешенным вопрос о необходимости персонализированного подхода к ведению пациенток. Разработка и внедрение индивидуализированных стратегий лечения и поддержки представляют собой вызов, который требует дополнительных исследований и научных разработок. Таким образом, комплексное решение этих вопросов играет важную роль в обеспечении репродуктивного здоровья женщин, и их успешное решение потребует совместных усилий врачей, исследователей и государственных структур.

1.3. Этиология гиперплазии эндометрия без атипии

Эндометрий представляет собой внутренний слизистый слой матки и является одной из самых динамичных тканей, подвергаясь регулярно циклическому изменению в репродуктивном периоде [109]. Стероидные гормоны, овариального генез, а также их сигнальные механизмы способствуют таким процессам, как десквамация, регенерация, пролиферация, дифференциация, что позволяет поддерживать нормальный менструальный цикл. Эстрогены – гормоны, оказывающие пролиферативные действия на различные процессы в организме человека, при этом важно помнить о регуляторной роли прогестерона, который подавляет его действие и вызывает децидуализацию [107]. Гормональный дисбаланс, возникающий на фоне воздействия на эндометрий различных факторов, приводит к резистентности тканей, гипо-/гиперэстрогении, прогестероновой резистентности, что в свою очередь способствует изменениям экспрессии генов и создает эпигенетические нарушения [41,69,80,88]. Если ответ клеток к прогестерону снижен и/или нарушена активация прогестероновых рецепторов (PR), это может стать причиной гинекологических заболеваний, в том числе и эндометриальной гиперплазии [29,81,101,115,136].

Общепринято считать, что ГЭ происходит вследствие длительного и постоянного воздействия эстрогенов на эпителиальный слой, при наличии относительного или абсолютного дефицита прогестерона. Важно отметить, что избыток эстрогенов может иметь как эндогенного, так и экзогенного происхождения [107,167,200].

ГЭ без атипии принято считать доброкачественным состоянием. Однако при действии неблагоприятных факторов возможно озлокачествление процесса. Патогенез ГЭ без атипии связан с гормональным дисбалансом, в связи с чем факторы риска рецидивирования также могут усиленно действовать на фоне различных дисрегуляторных метаболических состояний [8,67,103,116,117,127,158,171,174, 181,187].

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания (особенно метаболические) у пациенток с ГЭ без атипии могут стать причиной рецидива патологического состояния и даже его онкогенной трансформации. Особое внимание следует уделять ожирению — одной из составляющих метаболического синдрома, поскольку это заболевание, принявшее уже масштабы всемирной пандемии и глобальной проблемы, кратно повышает риск рецидива ГЭ без атипии. По данным Американского медицинского сообщества, ожирением страдает каждый третий житель развитых стран, а избыточный вес отмечают практически у каждого второго и даже более (60%) [21,84,85]. К сожалению, в силу нехватки времени во время консультации врачи нередко не рассказывают своим пациенткам о значении гормональной активности жировой ткани, и женщины остаются без информации и возможности корректировать свое состояние. Однако, как показали результаты метаанализа (2022) снижение массы тела – значимый фактор профилактики ГЭ без атипии, и подобные мероприятия необходимо в обязательном порядке включать в программы лечения и реабилитации женщин [148].

Еще один метаболический «красный флаг», также влияющий на увеличение вероятности ГЭ без атипии, ее рецидива и малигнизации состояния, - сахарный диабет 2 типа [65]. В связи с этим одним из составляющих эффективного ведения пациентки должен стать адекватный контроль уровня гликемии у коморбидных пациенток с сахарным диабетом 2 типа. Внегонадный синтез эстрогенов имеет важное значение в развитии гиперэстрогении, которая приводит к развитию гиперпластических процессов. В жировой ткани в ее стромальных клетках под действием ароматаз происходит формирование эстрогена из андростендиона, что в последующем является субстратом для формирования более активной ее формы – эстрадиола [152]. На фоне ожирения также отмечают снижение синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) и протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР). В результате таких изменений эстроген и инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) свободно циркулируют в крови [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**,152,200]. Стоит отметить, о ожирение, как фактор риска эндометриальной гиперплазии, увеличивается на фоне

формирования метаболического синдрома (МС). Так, гиперинсулинемия, которая является одним из симптомов МС, приводит к дисбалансу выброса ЛГ, приводящему к хронической ановуляции [17,150]. ИПФР ускоряет митотическую активность клеток под воздействием свободного инсулина, андрогенов и эстрогенов, что приводит к активации внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, реализующего ключевые процессы пролиферации, способствующего увеличению выживаемости и опухолевой экспансии эндометриальных клеток [140,198]. Согласно исследованию, проведенному Erplein M. et al, стадия ожирения и выраженность симптомов метаболического синдрома напрямую влияют на развитие ГЭ с последующей его малигнизацией: наибольшие риски были определены у пациенток с верифицированным ожирением (ОШ: 2,21-2,54), метаболическим синдромом (ОШ: 1,89), а также артериальной гипертензией (ОШ: 1,81), при этом не менее значимыми факторами также оказались наличие избыточной массы тела (ОШ: 1,32) и гипертриглицеридемии (ОШ: 1,17) [200].

Адиipoциты – структурная эндокринная единица, которая самостоятельно участвует в регуляции гомеостаза [9,19,151,177]. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, оказывает отрицательное действие на гонадотропины, которые в свою очередь приводят к ановуляторному циклу и прогрессированию гиперпластических процессов в эндометрии. Адипоциты выделяют также и другие вещества, например фактор некроза опухоли и интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10). Действуя как системные медиаторы воспаления, они отрицательно влияют на процессы пролиферации и апоптоза в клетках эндометрия [9,24,152]. Факторы роста играют особую роль в развитии гиперпролиферативных процессов. Например, при ожирении наблюдается увеличение экспрессии таких факторов роста, как трансформирующий (ТФР- β), эпидермальный (ЭФР) и инсулиноподобный (ИФР-2). ТФР- β активирует сигнальные пути, аналогичные ФНО- α , в то время как активация ЭФР и ИФР-2 приводит к снижению синтеза онкосупрессорного белка p53 и активации внутриклеточных протеинкиназных систем (PI3K, MAPK), обеспечивая митогенные и антиапоптотические эффекты [11,123,151,177].

Было доказано, что целенаправленное снижение массы тела всего лишь на 5% в течение трехлетнего периода связана со снижением риска заболеваемости раком эндометрия на 39% (95% ДИ: 12–58) [36].

Причиной рецидива ГЭ без атипии может выступать также и артериальная гипертензия [148]. Вероятно, оба патологических состояния патогенетически взаимосвязаны и могут потенцировать друг друга. Как показали результаты метаанализа (2022), наличие гипертензивных расстройств у пациенток с ГЭ без атипии значительно повышало риск рецидива по сравнению с женщинами с нормальным артериальным давлением [34].

Не меньшее значение в отношении рецидивирующего течения ГЭ без атипии имеют и гинекологические болезни. Так, в качестве фактора риска может выступать синдром поликистозных яичников (СПЯ), что, в частности, связано с его нередкой ассоциацией с ожирением. Кроме того, на фоне СПЯ эндометрий подвергается дисрегуляторным изменениям. В частности, изменениям активности генов, ответственных за апоптоз (например, снижение активности FAS-ассоциированных генов, которые участвуют в размещении «метки смерти» на клетках) [134]. В результате этого возрастает пролиферация клеток эндометрия, что приводит к гиперплазии. При СПЯ также характерно нарушение регуляции активности эндометрия, а именно изменяется митохондриальный метаболизм и регуляция клеточного цикла, нарушается синтез ДНК и передача межклеточных сигналов [147,171,198]. Стоит отметить, что у женщин, страдающих СПЯ в дальнейшем развивается СД 2 типа и резистентность к инсулину, а также повышается риск развития гиперплазии эндометрия с последующей ее трансформацией в карциному эндометрия [147,191,200,3]. Однако в другом многоцентровом исследовании было установлено, что СД является дополнением к порочному кругу при ожирении, на фоне которого развиваются пролиферативные процессы. При снижении или нормализации индекса массы тела риск развития ГЭ в связи с наличием сахарного диабета уравнивается. Подобная тенденция также отмечается в отношении увеличения риска развития ГЭ при СПЯ, что объясняется наличием ожирения, которое также увеличивает вероятность ГЭ и развития

репродуктивных нарушений [123,152]. Хроническая ановуляция и олигоменорея на фоне СПЯ в дальнейшем приводят к длительному воздействию эстрогенов на эндометрий и, в связи с этим активацию пролиферативных процессов, что вызвано патогенетически неправильной передачей сигналов прогестерона из-за его недостаточной выработки или нарушенной активацией рецепторов прогестерона. Значимая роль отводится в развитии ГЭ локальной гиперэстрогении на фоне повышенной чувствительности эстрогеновых рецепторов при нормальной или пониженной секреции эстрогенов [109]. Согласно исследованию, риск развития эндометриальной гиперплазии увеличивается в 6 раз при СПЯ, а риски рецидивирования ГЭ увеличивается в 2 раза [109,147].

Именно у пациенток репродуктивного возраста эндометрий подвергается различным эндо- и экзогенным воздействиям, приводящим к стероидной дисрегуляции, включая снижение гормональной чувствительности, гипо- или гиперэстрогению, а также развитие резистентности к прогестерону. Также важно отметить, что аномальная экспрессия ряда генов и нарушение эпигенетической регуляции могут в большей степени провоцировать нарушения стероидно-рецепторной чувствительности эндометрия [80,81,88]. Нарушение чувствительности эндометриальных клеток к воздействию прогестерона и/или дисфункция PR-рецепторов могут способствовать развитию различных гиперпролиферативных заболеваний, включая гиперплазию эндометрия (ГЭ) [29,115,136].

Учитывая стремительное развитие направления молекулярной медицины, всё большую актуальность приобретает вопрос открытия ключевых патогенетических механизмов, участвующих в реализации ряда гинекологических заболеваний путем нарушения внутриклеточной сигнализации или снижения чувствительности клеток к прогестерону [91,113]. В настоящее время основной парадигмой современной медицины должно являться определение провоцирующих факторов, реализующих гормональные нарушения, включая генные мутации и эпигенетические факторы нарушения регуляции

внутриклеточных сигналов, что в дальнейшем поможет определить верную тактику ведения пациенток.

Прогестерон является одним из ключевых стероидных гормонов, регулирующих физиологическое функционирование женской репродуктивной системы. Наибольшее содержание прогестероновых рецепторов отмечается в матке, яичниках, молочных железах и головном мозге. Молекулярно-биологические механизмы, реализуемые прогестероном, осуществляются путем его связывания с одноименными ядерными рецепторами, представленными двумя изоформами (PRA и PRB), активация которых приводит к развитию различных эффектов [113].

В настоящее время доказано, что прогестеронрезистентность- это патологическое состояние, ассоциированное с нарушением молекулярно-биологических механизмов регуляции экспрессии регуляторных генов, отвечающих за процессы пролиферации эпителиального и стромального компартментов эндометрия [135,136,159]. Важно отметить, что тканевые изменения, развивающиеся в условиях отсутствия воздействия прогестерона, реализуются не сразу, а носят накопительный эффект. Экстраполируя выше отмеченные взаимодействия на эндометриальный компартмент, необходимо резюмировать, что одним из основных проявлений резистентности к прогестерону является гиперплазия эндометрия [121,135]. Согласно опубликованным данным, наибольшие патологические изменения экспрессии регуляторных генов отмечаются в ранний и средний периоды секреторной фазы менструального цикла. Дисрегуляция ключевых генетических локусов напрямую или опосредованно приводит к реализации гиперпластических процессов в эндометрии или прогрессированию уже имеющихся нарушений [109,135]. Необходимо отметить, что гиперпролиферативный компонент патогенеза различных заболеваний всегда ассоциирован с повышенным риском онкологической конверсии клеток. В свою очередь, эпигенетические изменения (например, аномальное метилирование сайтов ДНК) также могут снижать экспрессию прогестероновых рецепторов и способствовать реализации прогестеронрезистентности [121].

Как было выше отмечено, обе изоформы PR имеют различный функциональный профиль. PR-B подтип прогестероновых рецепторов является специфическим активатором генов-мишеней прогестерона, а PR-A выступает в роли ингибирующего фактора рецепторов гормона [109,159]. Первые данные, продемонстрировавшие влияние различных изоформ PR в контексте развития прогестеронрезистентности, были опубликованы западными коллегами в 2000 году [109]. Важно отметить, что прогестерон-зависимые гены также регулируют конверсию биологически-активного эстрадиола в малоактивный эстрон, тем самым снижая пролиферативное воздействие эстрогенов на эндометриальный компартмент, а нарушение их экспрессии, соответственно, также может приводить к реализации гиперпластических процессов в эндометрии [137].

Исходя из вышесказанного, важно резюмировать, что нарушение генетической и эпигенетической регуляции являются ключевыми факторами реализации аномальной пролиферации клеток эндометрия за счет нарушения внутриклеточной передачи сигналов прогестерона.

Воспалительные процессы также могут влиять на развитие ГЭ, и исследования, посвященные роли противовоспалительных и противовоспалительных цитокинов в этом процессе, проводятся недостаточно. Факторы риска рецидивирования гиперплазии эндометрия включают интерферондефицитное состояние. Согласно литературным данным, частота рецидива гиперплазии эндометрия через 18 месяцев после начала лечения у женщин с предшествующими воспалительными заболеваниями половых органов составляет 53,3%, в то время как у женщин без таких заболеваний эта частота составляет 25,0% [132].

Наличие хронического эндометрита в анамнезе и нарушение вагинального микробиоценоза также рассматривают в качестве риск-факторов рецидива ГЭ без атипии [15]. В числе основных бактериальных возбудителей влагалищного дисбиоза отмечают *Gardnerella viridans* и *Streptococcus*, вирусы (вирус герпеса человека обоих подтипов, цитомегаловирус.ю вирус папилломы человека), а также грибы (например, *Candida albicans*).

Персистирующие воспалительные процессы эндометрия приводят к структурно-функциональным нарушениям в слизистой оболочке матки: нарушения местного иммунитета, метаболизма, рецептивности, гипоксии, пролиферации и ишемии [173]. Многие авторы читают, что эндометриальная гиперплазия является результатом продуктивного воспаления на фоне хронического эндометрита (ХЭ). Так, ХЭ вызывает воспалительный ответ разной активности и приводит к пролиферативному процессу с формированием как очаговой, так и диффузной гиперплазии стромального и железистого компартмента эндометрия [132]. Также было доказано, что воспалительный процесс, который длительно персистирует, неодинаково влияет на снижение стероидных рецепторов: отмечается значительное снижение прогестероновых рецепторов, чем эстрогеновых рецепторов. Таким образом, ХЭ изменяет процессы связанные с децидуализацией, индуцируя резистентность к прогестерону, которая характеризуется нормальными уровнями эстрогенов и прогестерона в организме на фоне относительной гиперэстрогении [16].

Исследования в настоящее время активно изучают влияние витамина D на женское репродуктивное здоровье. Существует множество данных, указывающих на значительную роль этого витамина в регуляции различных аспектов репродуктивной системы и развития акушерских и гинекологических заболеваний [14]. Согласно исследованию, рецепторы витамина D (VDR) обнаружены в различных тканях, таких как яичники, матка, плацента и гипофиз. Взаимодействуя с ядерными рецепторами, витамин D оказывает биологическое воздействие, аналогичное стероидным гормонам [176]. Исследования также указывают на возможную связь между уровнем витамина D и различными женскими заболеваниями, хотя данные по этому вопросу до сих пор остаются недостаточными и противоречивыми [200]. Кроме того, VDR экспрессируется во многих опухолевых тканях, что указывает на его влияние на этиологию рака [124]. Существует большое количество эпидемиологических и доклинических исследований, направленных на изучение влияния витамина D и его рецептора на прогрессирование рака и смертность [35,176]. Многие исследования показали, что

витамин D снижает риск развития злокачественных новообразований, за счет индукции дифференцировки и дезактивации пролиферации атипических клеток [200]. Количество исследований, анализирующих витамин D и его рецепторную роль в эндометрии, а также его влияние на рак эндометрия, очень ограничено.

1.4. Патогенез рецидивирующей гиперплазии без атипии

В основе патогенеза гиперпластических процессов в эндометрии лежит явление абсолютной и относительной гиперэстрогении. Дисбаланс между эстрогеном и прогестероном способствует активации пролиферации клеток эндометриального компартмента и, как следствие, развитию гиперплазии эндометрия. Исходя из этого, в основе патогенетически оправданной терапии ГЭ без атипии является восстановление баланса стероидов с использованием экзогенных гестагенов. Однако нередко длительность использования прогестинов (в особенности пероральных) оказывается недостаточной, что может стать ятрогенной причиной рецидива эндометриальной гиперплазии. Немаловажную роль играют патогенетические и метаболические факторы риска рецидивирующего течения ГЭ без атипии, скорректировать которые возможно лишь за длительный промежуток времени, который, как правило, не совпадает с таковым при медикаментозной терапии заболевания. Исходя из этого, сочетанное влияние ятрогенных и дисметаболических факторов характеризуют гиперплазию эндометрия как непрерывное заболевание с высокой частотой рецидивирования.

Весьма интересным вопросом в контексте патогенеза гиперплазии эндометрия без атипии является нарушения процессов апоптотической гибели клеток, балансирование которых обуславливает адекватные и физиологичные паттерны пролиферации эндометриального компартмента. Необходимо отметить, что супрессия апоптоза лежит в основе всех гиперпролиферативных заболеваний. Угнетение адекватной апоптотической гибели клеток реализуется рецепторными и генетическими механизмами, рассмотренными несколько ниже. При этом рецепторно-опосредованное подавление апоптоза преимущественно обусловлено избыточным эстрогеновым влиянием на эндометрий, из-за чего возникает прямой

дисбаланс динамической системы «деление-гибель» с последующим превалированием первого компонента [7,141].

Основными генетическими факторами, обуславливающими подавление апоптотической функции клеток при гиперплазии эндометрия без атипии являются мутации генов, кодирующих белок, блокирующий апоптоз (Bcl-2), маркер пролиферации Ki-67 и транскрипционный фактор p53, которые также способствуют рецидивирующему течению заболевания или же его прогрессированию вплоть до малигнизации [7,141].

Несмотря на важную роль генетических факторов, наиболее значимым звеном патогенеза эндометриальной гиперплазии является стероидно-рецепторный дисбаланс. В настоящее время доказано, что изменение соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов является причиной реализации гиперпролиферативных паттернов в эндометрии, в связи с чем нормализация данного соотношения является приоритетной терапевтической целью в рамках лечения ГЭ без атипии [192]. Необходимо отметить, что в контексте клеточной пролиферации эстроген и прогестерон являются антагонистическими факторами: эстроген способствует активации клеточного деления, а прогестерон его угнетает. Как было выше отмечено, в основе реализации гиперпластических процессов в эндометрии лежит абсолютная и относительная гиперэстрогения, исходя из чего у клеток эндометриального компартмента кратно увеличивает количество рецепторов к эстрогенам, что вызывает не только стероидный, но и рецепторный дисбаланс. В результате данных взаимодействий повышенное содержание эстрогенов предрасполагает к развитию гиперплазии эндометрия не только напрямую (путем связывания с ER), но и опосредованно (путем повышения экспрессии ER). Но вместе с тем, важно отметить, что при избыточном эстрогеновом влиянии в эндометриальных клетках увеличивается экспрессия и PR, из-за чего таргетное воздействие на них является эффективной мишенью патогенетической терапии ГЭ.

В настоящее время доказана взаимосвязь между экспрессией ER и циклооксигеназой 2 типа (ЦОГ-2). Данный фермент участвует в метаболизации

производных арахидоновой кислоты и индуцирует синтез воспалительных факторов, сопровождающие не только типичные воспалительные реакции, но и процессы онкогенеза. Согласно результатам исследования 2023 года, была определена прямая взаимосвязь между экспрессией эстрогеновых рецепторов и ЦОГ-2 во всех биоптатах, взятых у пациенток с верифицированной ГЭ без атипии. Полученные данные демонстрируют важную взаимосвязь между воспалительным процессом и реализацией ключевого патогенетического паттерна эндометриальной гиперплазии [95].

Вместе с тем, определение генетического профиля, предрасполагающего к развитию гиперплазии эндометрия, остается перспективным направлением научных изысканий. По данным исследования с использованием высокотехнологичного метода секвенирования ДНК, у пациенток с верифицированной эндометриальной гиперплазией без атипии были определены миссенс-мутации и мутации по типу сдвига рамки считывания 10 ключевых генов (*AKT1*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CREBBP*, *EPHA5*, *FGFR2*, *LRP1B*, *TP53*), при этом частота встречаемости мутаций убывает от первого гена к последнему в указанном порядке [182]. Данное исследование демонстрирует важность генетического фактора в патогенезе ГЭ без атипии и доказывает роль конкретных генетических поломок в реализации процессов гиперпролиферации эндометриальных клеток.

Вместе с тем, необходимо отметить, что абсолютное большинство генных мутаций, ассоциированных с ГЭ без атипии являются однонуклеотидными полиморфизмами, что обуславливает широкую распространенность и трудность лабораторной верификации данных поломок. При этом, согласно результатам крупного исследования, был выявлен 21 ген, ассоциированный с повышением риска развития ГЭ, включая гены *KISS1R*, *LGHCRG*, *REN* и др. [188].

Как было выше отмечено, хронический воспалительный процесс патогенетически связан с развитием эндометриальной гиперплазии. По данным ряда исследований, было доказано, что у пациенток с верифицированной ГЭ без атипии отмечается общий провоспалительный фон с повышением уровня воспалительных маркеров, в то время как гистологическая картина эндометрия

(примерно у 70%) характеризовалась неспецифическими изменениями, представленными расхождением стромальных волокон и инфильтрацией лейкоцитами с полнокровием сосудов [100]. Кроме того, в моче пациенток определялось содержание эластазы и трипсина, которые также были повышены у женщин с эндометриальной гиперплазией. Вместе с тем биохимический анализ лаважной жидкости, полученной в ходе обработки полости матки, продемонстрировал повышение содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Таким образом, полученные данные демонстрируют важную патогенетическую роль хронического персистирующего воспаления на реализацию гиперпластических процессов эндометрия.

1.5. Методы диагностики гиперплазии эндометрия

Пациентки, страдающие гиперплазией эндометрия, в условиях амбулаторного звена проходят интегральную оценку паттернов риска, результатов физикального обследования, специального гинекологического и сонографического исследований [33,161].

Основными клиническими признаками гиперпластического эндометрия являются нарушения менструального цикла, проявляющееся как аномальные маточные кровотечения. АМК при ГЭ имеет переменный характер: обильные менструальные кровотечения, обильные и длительные менструальные кровотечения и межменструальные кровянистые выделения на фоне регулярного или нерегулярного менструального цикла [161,200]. Избыточные и длительные кровотечения могут привести к развитию анемии, сопровождающейся симптомами, такими как слабость, усталость и другие [200].

Сонографическое исследование органов малого таза является основным методом диагностики болезней матки благодаря его широкому распространению и доступности. УЗИ ОМТ трансвагинальным датчиком в раннюю стадию фазы пролиферации (5–7 день) позволяет оценить структуру, однородность и толщину эндометрия (М-эха). При гиперплазии эндометрия визуализируется повышенная и неоднородная эхоструктура с анэхогенными включениями [200]. Точность

диагностики болезней эндометрия с помощью УЗИ колеблется от 25% до 94%. Сонографические признаки ГЭ являются показанием для биопсии эндометрия под визуальным контролем гистероскопии [105,172,200].

Для подтверждения диагноза ГЭ требуется проведение морфологического исследования [30,33,64,125,161]. Согласно рекомендациям Канадского общества акушеров и гинекологов 2019 года, любая женщина с подозрением на гиперплазию или рак эндометрия должна пройти биопсию не только для подтверждения диагноза, но и для исключения возможной злокачественной трансформации [33]. Существует несколько методов забора образца эндометрия для последующего морфологического исследования. Метаанализ, проведенный F.P. Dijkhuizen и коллегами в 2000 году на основе 39 исследований с участием 7914 пациенток, показал, что наиболее чувствительным методом для диагностики гиперплазии и рака эндометрия является пайпель-аспирация эндометрия (чувствительность метода составляет 91 и 99,6% для выявления РЭ соответственно в пре- и в постменопаузе, и 81% – для выявления АГЭ) [54]. Однако без эндоскопической визуализации эти методы считаются недостаточно точными, «слепыми подходами» к диагностике, так как образец, полученный этим способом, может быть недостаточным для полноценного подтверждения диагноза. Поэтому в некоторых случаях требуется применение дополнительных методов диагностики [157,200].

Диагностической ценностью обладает в определении и в дальнейшей верификации гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия [27,33,161]. Ранее используемый кюретаж слизистой оболочки матки имеет ряд осложнений, в том числе инвазия атипических клеток в толщу эндометрия при РЭ [157]. Обзорная гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия обеспечивает высокую точность диагностики (чувствительность 93,8%, специфичность 91,3%). Рекомендуется проводить наблюдение за состоянием эндометрия с использованием офисной гистероскопии и прицельной биопсией через 3–6 месяцев после лечения прогестинами или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) с двумя последовательными отрицательными результатами биопсий. Продолжительность

наблюдения может изменяться в зависимости от наличия факторов риска и клинических проявлений, таких как рецидив аномального маточного кровотечения [33,161]. Гистероскопическими признаками ГЭ считают: неравномерное утолщение и повышенная складчатость эндометрия с ярко выраженным сосудистым рисунком. Так называемый феномен «ловушки» характерен для ГЭ – большое количество кистозных полостей разного диаметра в проекции поверхностных сосудов эндометрия [42]. Офисная гистероскопия, используемая для диагностики ГЭ в амбулаторных условиях, позволит получить биоптат под визуальным контролем для гистологического исследования и снизит частоту госпитализаций в стационар [27,42,185].

Гистологическое исследование образцов эндометрия по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики болезней эндометрия. ГЭ без атипии характеризуется увеличением размеров и изменением формы желез, асимметричными и кистозными структурами, а также митотическими изменениями в железистом эпителии на фоне изменений в стромальном компартменте. Атипичная ГЭ/ИЭН имеет сложные изменения в железистых структурах, приводящие к значительному уменьшению стромального компонента и характеризующиеся ядерными атипичными изменениями (размером >1 мм). Для правильной оценки атипичной гиперплазии/интраэпителиальной неоплазии необходимо учитывать различия с раком эндометрия: отсутствие стромальной десмоплазии и обширного железистого слияния. Для корректной оценки АГЭ/ИЭН необходимо помнить отличия от РЭ: отсутствие стромальной десмоплазии и обширного железистого слияния [29,33,37].

В последние годы большое внимание уделяется использованию иммуногистохимических маркеров для диагностики, прогнозирования течения и исходов различных фоновых и предраковых заболеваний. Иммуногистохимические методы позволяют дифференцировать опухоли различного генеза. Несмотря на обширные публикации по этой теме, определить универсальные молекулярно-генетические факторы, влияющие на развитие ГЭ, до сих пор не удалось [200].

Большинство исследований фокусировались на изучении стероидных рецепторов, в частности рецепторов эстрогена и прогестерона и их изоформ. Исследование, проведенное группой ученых во главе с Gibson D.A., выявило увеличение экспрессии ER α при гиперпластических изменениях без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием [70]. Однако исследование, проведенное Slettenn E.T. et al., не обнаружило связи между уровнем экспрессии эстрогена и рецидивом гиперпластических изменений в эндометрии [169].

Прогестерон, как гормон, уменьшает активность пролиферации, вызванной эстрогеном. Уровень выражения различных форм рецепторов прогестерона (PR-A и PR-B) в клетках железистой ткани и стромы эндометрия, определенный до начала лечения гиперпластических изменений, связан со значительным риском рецидива данных изменений. У женщин с соотношением PR-A:PR-B \leq 1 до начала лечения вероятность рецидива выше (71%), чем у женщин с соотношением PR-A:PR-B $>$ 1 (19%) [170]. Исследование Slettenn E.T. и коллег подтверждает связь между рецидивом гиперпластических изменений эндометрия без атипии, низким уровнем стромального PR-A и высоким уровнем железистого PR-B [169,170].

В процессе обновления эндометрия во время менструации, где происходит частичное отторжение и восстановление тканей, апоптоз (программированная гибель клеток) играет важную роль [179]. Одним из важных маркеров апоптоза является bcl-2, который позволяет судить о пролиферативных процессах. Стоит отметить, что характер экспрессии bcl-2 зависит от разных факторов, в том числе и от выраженности пролиферативного процесса. Регуляция этого процесса зависит от оптимального соотношения между белком Bcl-2, который защищает клетки от гибели, и геном BAX, который инициирует апоптоз. Уровень экспрессии Bcl-2 существенно выше при неатипичных гиперплазиях по сравнению с атипическими формами [171]. Однако для более точного определения прогностической значимости Bcl-2 и BAX в рецидивах гиперплазий эндометрия требуются дальнейшие исследования [170].

PTEN является опухоле-супрессорным геном, кодирующим липидную фосфатазу, функции которой заключаются в том, чтобы обеспечивать нормальное

течение процессов клеточного апоптоза. Мутации в гене PTEN признаны как важный фактор в развитии рака эндометрия [171]. Однако в отношении прогнозирования рецидива гиперпластических изменений эндометрия и экспрессии PTEN, исследования Slettenn E.T. и коллег не выявили связи [169].

Также не однозначен маркер пролиферативных процессов Ki-67 в генезе рецидивов ГЭ. Так, S. Daud и коллеги зафиксировали снижение экспрессии данного маркера у пациенток на фоне эндометриальной гиперплазии [52]. В исследовании М.Р. Думановкой и соавторов отмечается равное количество Ki-67 как при ГЭ без атипии, так и в нормальной эндометрии в стадию пролиферации [2]; в то время как И.М. Ордянц и соавторы определили значительное повышение экспрессии Ki-67 при гиперплазии эндометрия [200].

Проапоптотический белок p53 контролирует механизмы апоптоза и является белком-супрессором пролиферативных процессов, который активизирует программируемую гибель поврежденной клетки до начала ее деления или остановит непосредственно само деление до устранения повреждения. Маркеры p53, хотя и малоизученные, согласно литературным данным, демонстрируют положительные результаты в прогнозировании гиперпластических изменений эндометрия, требуя дальнейшего исследования [170,179].

D'Andrilli G. et al. была проведена оценка экспрессии регулятора клеточного цикла pRb2 / p130 в нормальных, гиперпластических и неопластических поражениях эндометрия для определения значимости в развитии пролиферативных процессов эндометрия. Было обнаружено, что pRb2 / p130 высоко экспрессируется при гиперплазии без атипии [170,200].

Гены *RAS* – семейство белков, участвующие в регуляции передачи молекулярных сигналов внутри клетки. Основная функция состоит в регуляции клеточного деления. Мутации приводят их к постоянной активности, что может стать причиной пролиферативных процессов эндометрия. Ген *BRAF* участвует в регуляции деления клеток за счет активации специфического сигнального пути. Мутации в гене *BRAF* приводят к неконтролируемым процессам пролиферации за счет стимулирования клеточного роста и уклонения апоптоза и к неопластическим

трансформациям. На формирование ГЭ могут значительно влиять мутации в генах *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, что определили в 15% образцов при ГЭ без атипии, в то время как при простой ГЭ их выявляют только в 3% случаев [179].

Однако важно отметить, что вопросы, связанные с определением повышенного риска рецидива ГЭ с использованием иммуногистохимических маркеров, остаются недостаточно изученными. Правильно подобранная комбинация ИГХ маркеров в сочетании с традиционными методами морфологии может отражать структуру эндометриальной гиперплазии и быть полезной для практикующих врачей.

1.6. Тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия

Опубликованные в 2024 году национальные рекомендации Китая по ведению пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии акцентируют особое внимание на консервативном ведении пациенток данной когорты [100]. В основе лечения ГЭ без атипии прежде всего должна лежать модификация образа жизни с редуцированием ключевых управляемых факторов риска заболевания (снижение веса). Вместе с тем, в качестве метода выбора медикаментозного лечения эндометриальной гиперплазии также являются гестагены, однако способ приема данной группы препаратов в настоящее время остается дискуссионным. По данным крупного мета-анализа 2023 года, основной наиболее часто используемый спектр гестагенов, использующихся с целью лечения ГЭ без атипии представлен медроксипрогестерона ацетатом в формате монотерапии или левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системой (ЛНГ-ВМС) [94]. При этом наименее распространенными опциями гормональной терапии оказались норэтистерона ацетат, мегестрола ацетат, дидрогестерон, линестрол и микронизированный прогестерон (в порядке убывания по частоте использования). Согласно полученным результатам, было выявлено, что использование внутриматочной системы продемонстрировало наибольшую эффективность и частоту морфологического регресса эндометриальной гиперплазии без атипии, а также самую низкую вероятность рецидивов ГЭ. При этом наиболее эффективным

пероральным гестагеном в контексте лечения заболевания оказался дидрогестерон, однако он также уступал ЛНГ-ВМС по показателям эффективности и частоты рецидивирования [94]. Вместе с тем, согласно гайдлайну китайских коллег после установки ЛНГ-ВМС необходимо морфологическое исследование биоптата эндометрия с целью определения эффективности проводимой терапии [100].

В настоящее время доказана более низкая противорецидивная эффективность пероральной терапии гестагенами (70-80% когорты) [196] по сравнению с ЛНГ-ВМС (85-92% когорты) [58]. При этом еще одним дискуссионным вопросом в контексте лечения ГЭ без атипии является выбор режима терапии (непрерывного или циклического- во 2 половине менструального цикла).

К методам лечения ГЭ без атипии 3-й линии китайские рекомендации относят использование комбинированных оральных контрацептивов, ингибиторов ароматазы, а также препаратов, воздействующих опосредованного через хорионический гонадотропный гормон человека [100].

Подтверждение эффективности проводимого лечения должна проводиться комплексно с использованием сонографической и морфологической оценки регресса ГЭ 1 раз в 6 месяцев. При отсутствии каких-либо изменений при двух последних обследованиях дальнейшая повторная морфологическая оценка не рекомендуется. При этом начало контроля эффективности проводимого лечения рекомендуется начинать не ранее чем через 12 месяцев от начала терапии [100].

Также, согласно китайскому гайдлайну, в случае неэффективности проводимого консервативного лечения или прогрессировании заболевания до ГЭ с атипией или рака эндометрия рекомендуется рассмотрение хирургической тактики ведения, при этом операцией выбора является гистерэктомия.

UK national audit. Обзор изменений последнего десятилетия. Опубликованный документ британских коллег обобщает принятые тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия и в последующем ляжет в основу готовящихся национальных британских рекомендаций. В рамках исследования проводился опрос клиницистов, занимающихся лечением пациенток данной когорты. Согласно полученным результатам, было выявлено, что после обновления

национальных рекомендаций 2016 года (GTG No. 67 [129]) абсолютное большинство врачей рекомендовали ЛНГ-ВМС в качестве предпочтительного метода лечения эндометриальной гиперплазии без атипии в связи с наибольшей частотой морфологического регресса [76]. Кроме того, была продемонстрирована более высокая эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с пероральными гестагенами в когорте пациенток с верифицированным ожирением [129].

Вместе с тем, хирургическая тактика ведения женщин с ГЭ без атипии также остается весьма распространенной. По данным авторов тенденция к увеличению частоты хирургического лечения неатипической эндометриальной гиперплазии была обусловлена пандемией коронавирусной инфекции, когда динамическая оценка морфологического регресса заболевания не представлялась возможной, что порождало искусственную необходимость хирургической коррекции [76]. Также британское исследование акцентирует особое внимание на важности разъяснения пациенткам необходимого динамического контроля эффективности терапии, что также позволит улучшить клинические исходы за счет изменения тактики ведения пациентки при наличии показаний.

French National College guideline. В отличие от китайских и британских рекомендаций французский гайдлайн рассматривает гиперплазию эндометрия как составную часть комплексной проблемы аномальных маточных кровотечений. Согласно действующим французским рекомендациям по лечению эндометриальной гиперплазией без атипии, терапией первой линии у пациенток данной когорты является использование ЛНГ-ВМС (доза левоноргестрела- 52 мг) [110]. При этом авторы отмечают, что изначальное использование гормональной внутриматочной системы в большей степени позволяет снизить вероятность последующей гистерэктомии из-за рецидивов заболевания или отсутствия эффективности медикаментозной терапии в сравнении с пероральными гестагенами [58]. Кроме того, французские коллеги отмечают необходимость уточнения репродуктивных планов пациентки: при их отсутствии абляция эндометрия является методом выбора лечения ГЭ при неэффективности использования ЛНГ-ВМС [110].

Информация о лечении пациенток в Китае, Великобритании и Франции представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Тактика ведения пациенток с ГЭ без атипии в разных странах мира

| Исследование | Вид исследования | Терапия первой линии | Другие терапевтические опции | Хирургическое лечение |
|--------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|
| Li L et al. (2024) [100] | Гайдлайн (страна применения – Китай) | Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система | Пероральные прогестины; Комбинированные оральные контрацептивы; Ингибиторы ароматазы; Препараты, воздействующие опосредованного через хорионический гонадотропный гормон человека | Гистерэктомия |
| Henderson I et al. (2023) [76] | Аудитный анализ приверженности врачей действующих гайдлайнов на территории Великобритании | Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система | Пероральные прогестины; Ингибиторы ароматазы | Гистерэктомия |
| Brun J et al. (2024) [41] | Обзор применяемых гайдлайнов на территории Франции | Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система ИЛИ Хирургическое лечение при желании женщины не сохранять фертильную функцию | Пероральные прогестины | Абляция эндометрия; Гистерэктомия |

Согласно нашим клиническим рекомендациям, первой линией терапии также является левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, на фоне которой отмечается 100% эффективность при ГЭ без атипии. Если же использование ЛНГ-ВМС противопоказано или пациентка отказывается от такого

способа лечения, могут быть рекомендованы прогестагены, назначаемые в непрерывном или пролонгированном циклическом режимах. Тем не менее прием препаратов этой группы в циклическом режиме менее эффективен при ГЭ без атипии, чем использование ЛНГ-ВМС. Стоит отметить, что хирургический метод лечения при неэффективности проводимой терапии остается методом выбора [12,73,190].

Предложенная адъювантная терапия. Весьма актуальным вопросом в контексте консервативного лечения гиперплазии эндометрия являются современные возможности адъювантной терапии заболевания, используемой совместно с использованием гестагенов. Одним из таких лекарственных препаратов является метформин, существенно улучшающий эндокринно-метаболические показатели в особенности у коморбидных пациенток. В настоящее время имеются результаты исследования, доказывающего высокую эффективность комбинации метформина с мегестрола ацетатом в сравнении с монотерапией гестагеном у пациенток с избыточной массой тела (среднее ИМТ 28 кг/м²) [40]. Однако в настоящее время эффективность использования метформина в когорте пациенток с эндометриальной гиперплазией без атипии демонстрируется лишь в небольших когортных исследованиях. Исходя из этого, согласно кокрановскому обзору, в настоящее время использование метформина как в рамках монотерапии, так и в комплексной терапии ГЭ без атипии имеет низкую доказательную ценность и требует проведения дальнейших исследований [178].

Не менее перспективным направлением в адъювантной терапии ГЭ без атипии является использование т.н. инсулиновых сенситайзеров (миоинозитол). В настоящее время имеются данные, доказывающие высокую эффективность миоинозитола в комплексном лечении инсулинорезистентности у пациенток на фоне синдрома поликистозных яичников [163]. Также имеются результаты исследования, демонстрирующего позитивное влияние миоинозитола на патогенетические механизмы гиперплазии эндометрии за счет наличия ароматаза-ингибирующей активности [68]. В рамках пилотного исследования была доказана высокая эффективность миоинозитола в контексте снижения толщины эндометрия

[37]. Несмотря на все вышесказанное, в настоящее время не накоплена убедительная доказательная база использования миоинозитола в комплексной терапии гиперплазии эндометрия без атипии, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

1.7. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии

Профилактическая концепция ведения пациенток с предшествующей терапией гиперплазии эндометрия без атипии должна являться комплексной и охватывать основные патогенетические стигмы заболевания. Профилактика рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии должна быть направлена на эндометрий (использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК)), на снижение инсулиновой резистентности и может включать методики бариатрической хирургии. Кроме того, чрезвычайно важную роль в профилактике рецидивов заболевания играют регулярные обследования (по данным китайских рекомендаций, не реже 1 раза в 12 месяцев) с оценкой состояния эндометрия [100].

В настоящее время комбинированные оральные контрацептивы зарекомендовали себя как эффективную меру профилактики рецидивов эндометриальной гиперплазии без атипии и даже в качестве терапевтической меры при резистентных к гестагенам формам ГЭ [143]. Но несмотря на это, КОК в качестве отдельной терапевтической ветви ГЭ рассматривать нелегитимно из-за отсутствия должной доказательной базы. Однако использование данной группы препаратов в качестве профилактической меры в контексте рецидивов ГЭ без атипии является весьма эффективным, что отражено в отечественной и международной литературе [143]. Превентивный эффект КОК основан прежде всего на реализации атрофических изменений в эндометрии и его протекции в контексте малигнизации [186].

Выше были рассмотрены основные направления адъювантного лечения эндометриальной гиперплазии, оказывающее влияние на снижение инсулинорезистентности. Использование различных методов улучшения чувствительности клеток к инсулину является перспективным направлением

профилактики рецидивов ГЭ без атипии. Согласно данным недавнего кокрановского протокола, использование медикаментозных и немедикаментозных методик снижения инсулинорезистентности может быть ассоциировано со снижением риска прогрессирования эндометриальной гиперплазии без атипии до атипической формы и даже рака эндометрия [47]. В настоящее время в протоколе отсутствуют четко сформулированные рекомендованные меры преодоления инсулинорезистентности, однако с течением времени они будут уточняться. В этой связи важно отметить, что интерес крупнейшей в мире медицинской базы данных подтверждает высокую актуальность купирования метаболических нарушений в качестве основы профилактического ведения пациенток после лечения ГЭ без атипии.

Бариатрическая хирургия с целью снижения ИМТ может быть предложена пациенткам только при отсутствии эффекта от модификации образа жизни (правильное питание, адекватные физические нагрузки) и использования лекарственных препаратов. Согласно результатам одного из имеющихся исследований, у пациенток с ожирением 3 степени хирургическое лечение было ассоциировано со снижением риска прогрессирующего течения эндометриальной гиперплазии, который оценивался путем определения экспрессии маркеров пролиферации (например, Ki-67) [168].

Современная парадигма ведения пациенток с верифицированной гиперплазией эндометрия без атипии должна подразумевать комплексный подход. Необходимо помнить, что эндометриальная гиперплазия — это мультифакториальное заболевание, имеющее несколько ключевых граней патогенеза. В этой связи необходимо отметить, что изолированная гормональная терапия без коррекции метаболических нарушений (как одного из ключевых факторов риска) не является состоятельной и в дальнейшем не сможет предотвратить рецидивы заболевания. Осознание постулата комплексности в ведении пациенток с ГЭ без атипии позволит выбрать верно терапевтическую стратегию и снизить вероятность неблагоприятных клинических исходов в дальнейшем.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось в период с 2021 по 2023 год на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН В.Е. Радзинский; ректор – доктор юридических наук, доктор экономических наук, профессор, заведующий кафедрой административного и финансового права, член ВАК, вице-президент ассоциации юридического образования РФ Ястребов О.А.) на ее клинических базах ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» г. Москвы в отделении гинекологии (зав. отделением к.м.н. Арютин Д.Г.) и ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» (зав. отделением к.м.н. Тимченко В.А.) г. Москвы. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия выполняли на базе лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П.Авцына ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» и патологоанатомического отделения ГБУЗ города Москвы «ГКБ №31 имени академика Г.М.Савельевой ДЗМ» (заведующая отделением – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Л.М. Михалева) при участии врачей - патологоанатомов к.м.н. Н.А. Грачевой и к.м.н. А.Е.Бирюкова.

Диссертационное исследование было открытым, когортным и комбинированным (ретроспективное и проспективное). Респонденты были полностью проинформированы о целях и дизайне исследования. В ходе исследования от пациенток было получено добровольное информированное согласие на участие и последующую публикацию его результатов.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол №8 от 19 мая 2022 года).

В ходе исследования проанализированы данные медицинской документации (амбулаторные медицинские карты пациенток (форма № 025/у), медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 003/у), а также данные протоколов прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала (форма № 014-1/у).

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 2.1.1.



Рисунок 2.1.1 – Дизайн диссертационного исследования

В ретроспективный этап были включены 255 пациенток возраста 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.

Критерии включения: репродуктивный возраст, два и более эпизода ГЭ без атипии, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: атипичская 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.

Полученные данные в ходе научно-квалификационной работы, включающие данные о клиничко-анамнестических, морфологических, генетических и иммуногистохимических предикторах, были использованы при составлении математических моделей персонифицированного прогнозирования риска рецидивирующего течения неатипичской эндометриальной гиперплазии без атипии.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования

Клиничко-анамнестические параметры пациенток изучаемой когорты

Всем респондентам диссертационного исследования проводили оценку

медико-социального портрета, а также клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, регламентированные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 № 60869).

В ходе проведения первичного осмотра при обращении за медицинской помощью выполняли сбор данных о жалобах, анамнеза жизни и заболевания, данных за соматические заболевания, акушерско-гинекологического анамнеза (заболевания репродуктивной системы, менархе, коитархе, беременности и роды, их течение, исходы и осложнения, продолжительность и характер менструальных кровотечений, длительность менструального цикла, его регулярность, способы контрацепции), которые также были внесены в специально разработанную многопольную таблицу.

Во время объективного осмотра у всех пациенток изучаемой когорты проводилась оценка типа телосложения, наличия или отсутствия ожирения, а также характера распределения подкожно-жировой клетчатки. Оценка антропометрических показателей исследуемых проводилась с использованием подсчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Интерпретация результатов производилась согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения: дефицит массы тела соответствует $ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальная масса тела – ИМТ в интервале от 18,5 до 24,9 кг/м^2 , избыточная масса тела верифицируется при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м^2 , ожирение I степени диагностируется при ИМТ 30–34,9 кг/м^2 , II степени – при 35–39,9 кг/м^2 , III степени – при $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ (данный показатель являлся критерием исключения).

У всех пациенток изучаемой когорты также проводилось физикальное обследование и специальное гинекологическое исследование, включающее осмотр наружных половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки с использованием гинекологических зеркал, а также бимануальное влагалищное исследование.

Лабораторные методы исследования

У всех пациенток изучаемой когорты проводился забор крови натощак из кубитальной вены с последующим проведением лабораторных исследований, также регламентированное приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н. Также нами был проведен анализ уровня витамина D в организме. Оценка проводилась за счет уровня активного метаболита витамина D - 25(OH)D методом ИФА на аппарате F. HOFFMAN-LA-ROCHE (Швейцария). Интерпретация результатов проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов «Дефицит витамина D», где проведена четкая градация концентрации витамина D: дефицит витамина D соответствует концентрации 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность- при уровне 25(OH)D от 20 до 29,9 нг/мл и нормальный уровень 25(OH)D соответствует показателю более 30 нг/мл [14].

Инструментальные методы обследования

Пациенткам проводилось ультразвуковое исследование 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 проводилась оценка размеров тела и шейки матки, яичников, М-эхо, структуры и кровотока эндометрия и миометрия, размеров яичников, наличия/отсутствия патологических образований матки и придатков. Сонографическим критерием гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста являлось увеличение М-эхо более 7–8 мм на 5-7-й дни цикла при неоднородной структуре ткани с множеством эхогенных включений [3].

Всем пациенткам была проведено гистероскопическое исследование в круглосуточном стационаре с использованием гистероскопа фирмы Karl Storz (Германия). С помощью гистероскопа проводилась обзорная визуализация полости матки. Далее оценивались гистероскопические признаки ГЭ: неравномерное утолщение и складчатость эндометрия с ярко выраженным сосудистым рисунком. При заполнении полости матки жидкостью за счет изменения давления

определяются волнообразные движения эндометрия, похожие на "подводные растения", а также увидеть феномен "ловушки" (множество кистозных полостей различной толщины в проекции поверхностных сосудов слизистой оболочки).

2.2.2. Морфологическое исследование

В ходе работы проводились гистологическое исследование образцов эндометриальной ткани, полученных в ходе мультифокальной биопсии под контролем гистероскопии, и оценка результатов в соответствии с общепринятыми критериями. Подготовка гистологических препаратов осуществлялась согласно стандартным методикам. Морфологическое исследование проводилось 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). Проводилась оценка железистого и стромального компонента, характеристика желез по форме и размеру, активность митотического изменения, симметрия и конфигурация желез.

Иммуногистохимические методы исследования

Иммуногистохимические методы исследования проводились с использованием иммуностейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR), мембранным белкам плазматических клеток CD138, ингибитору апоптоза Bcl 2, маркеру пролиферативной активности клеток негистоновому белку Ki-67, проапоптотическому белку p53, ингибитору пролиферации - белку PTEN. В основе выбора антител лежала оценка их активности как в рамках контроля фундаментальных процессов пролиферативной активности, апоптоза, так и в отношении более специфических механизмов, а также участие в эстроген- и прогестерон-опосредованных сигнальных каскадах. Оценку экспрессии осуществляли по количественному и полуколичественному подсчету. В Таблице 2.2.1. представлены сведения об антителах для ИГХ-исследования.

Таблица 2.2.1 - Сведения об антителах для ИГХ-исследования

| № | Наименование Антитела | Клон Антитела | Разведение | Фирма производитель |
|---|-----------------------|---------------|---------------|---------------------|
| 1 | ER | 6F11 | ready for use | Leica Bond |
| 2 | PR | 16 | ready for use | Leica Bond |
| 3 | CD138 | B-A38 | ready for use | Cell Marque |
| 4 | Bcl-2 | 126 | ready for use | Dako |
| 5 | Ki 67 | SP6 | ready for use | Cell Marque |
| 6 | p53 | DO7 | ready for use | Cell Marque |
| 7 | PTEN | 4C11A11 | ready for use | <u>BioLegend</u> |

Проводилась подготовка антител для работы с парафиновыми срезами толщиной 3–4 мкм, которые наносились на высокоадгезивные стекла и высушивались в течение двух часов в термостате ($t=70^{\circ}\text{C}$) для автоматического режима ИГХ-исследования. Полученные гистологические препараты также изучали с использованием светового микроскопа «Leica DMLB» со стандартным набором оптики.

Оценку результатов ИГХ-исследования проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски с последующим гистологическим подсчетом показателя Histo-score.

Подсчет числа CD138-положительных клеток в стромальном эндометриальном компартменте осуществляли с использованием световой микроскопии с увеличением $\times 400$ сплошным методом. С целью определения конечного результата учитывались максимальные значения плазматических клеток, находящихся в 1 поле зрения.

Молекулярно-генетические методы исследования

Материалом для проведения генетического исследования были парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, прошедшие подготовительные этапы ранее. Анализ осуществлялся путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме

«реального времени». В ходе генетического исследования оценивались мутации *NRAS*, включающая диагностическую панель: *Q61K; G12D ;G12C; Q61L; G13D; Q61R; G13R; G12S* (Набор «Тест-*NRAS*-ткань» РЗН 2018/7771); *KRAS* - диагностическая панель: *G12S; G12R; G12C; G12D; G12A; G12V; G13D* (Набор «Тест-*KRAS* ткань» РЗН 2018/7776), а также *BRAF* - диагностическую панель *V600E; V600K* (Набор «Тест-*BRAF*-ткань» РЗН 2019/9187). Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов ДНК был выбран метод ПЦР в реальном времени. Этот метод включает в себя использование аллель-специфических зондов, позволяющих обнаруживать продукты ПЦР в двух каналах флуоресценции для определения индивидуального генотипа на основе результатов анализа двух аллелей гена. Рабочий раствор был приготовлен из компонентов набора согласно инструкции производителя, добавляя разбавитель, реакционную смесь и Таq-полимеразу в пробы.

Создание микрофотографий гистологических образцов проводилось на микроскопе Leica DMLB с цветной цифровой камерой DFC420 с помощью стандартного программного обеспечения Leica Application Suite v. 3.7.

2.2.3. Методы статистического анализа

Для обработки полученных в ходе диссертационного исследования данных мы применяли как параметрические, так и непараметрические методы статистического анализа. Сбор и систематизацию информации выполняли в программе Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Визуализацию данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Word (2019), Microsoft Office Excel (2019), IBM SPSS Statistics v.26, а также онлайн-инструментов StatTech v. 2.8.8 (<https://stattech.ru/>).

Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тест Шапиро-Уилка для выборок менее 50 и тест Колмогорова-Смирнова для выборок более 50. Данные, не соответствующие нормальному

распределению, представлялись с использованием медианы (Me) и квартилей (Q). Сравнение количественных характеристик, соответствующих нормальному распределению, осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента, а для данных, не соответствующих нормальности, применяли U-критерий Манна-Уитни. Для анализа четырехпольных условных таблиц использовали χ^2 -тест Пирсона или точный тест Фишера в зависимости от ожидаемых значений. Анализ многопольных таблиц сопряженности проводился с помощью χ^2 -теста Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляции между категориальными измерениями использовалось отношение шансов (ОШ) с определением границ 95% ДИ. Значимые различия считались, когда обе границы ДИ были больше или меньше единицы. Для сопоставления диагностической эффективности изучаемых лабораторных и клинических критериев использовался анализ ROC-кривых. В ходе исследования проводился подсчет показателей чувствительности, специфичности и индекса Юдена (индекс Юдена = чувствительность - специфичность). С целью получения количественной оценки клинической значимости теста, а также для сравнения различных тестов, был использован подсчет показателя AUC (Area Under Curve). Оценка качества проведенного теста проводилась с использованием экспертной шкалы для значения AUC: при интервале AUC от 0,9 до 1,0 – модель считалась «отличной», от 0,8 до 0,9 – «очень хорошей», от 0,7 до 0,8 – «хорошей», от 0,6 до 0,7 – «средней», менее 0,6 – «неудовлетворительной».

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ БЕЗ АТИПИИ

3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с эндометриальной гиперплазией без атипии

В ходе статистического анализа был определен средний возраст пациенток изучаемых групп, который для женщин с верифицированной рецидивирующей эндометриальной гиперплазией без атипии составил 44,0 (40,0–47,0) года, для женщин с впервые диагностированной гиперплазией эндометрия без атипии – 42,0 (33,0–45,0) года и для группы контроля – 28,0 (26,0–33,0) лет ($p=0,01$). На Рисунке 3.1.1 изображено возрастное распределение пациенток изучаемой когорты

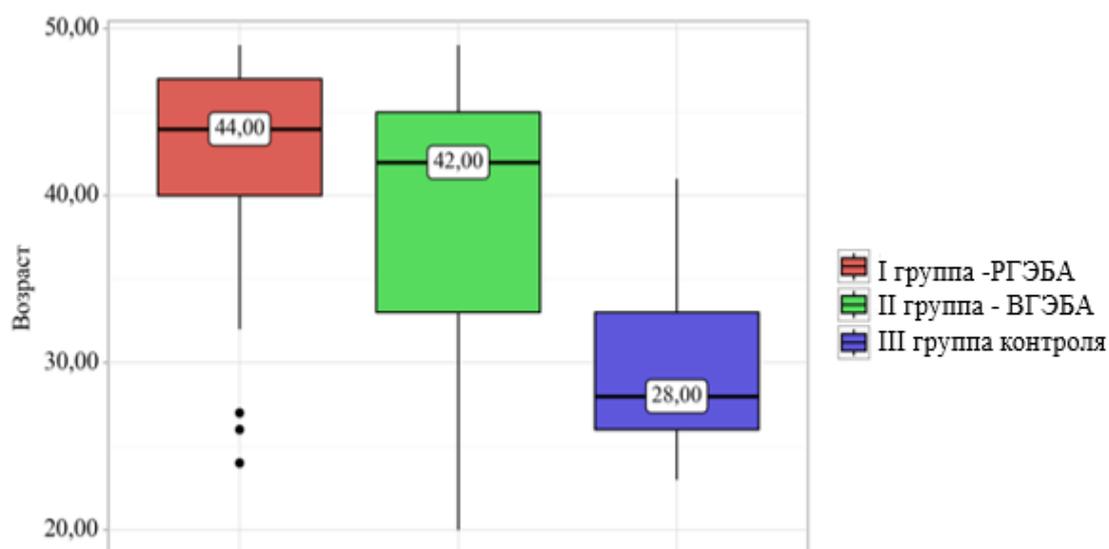


Рисунок 3.1.1 – Возрастное распределение пациенток изучаемой когорты

Пациентки позднего репродуктивного периода (старше 44 лет) значительно чаще сталкивались с развитием рецидива эндометриальной гиперплазии без атипии ($p<0,01$).

Большинство женщин, исследуемых нами, имели нарушение жирового обмена (избыточная масса тела, ожирение). Среднее значение ИМТ по группам представлена на Рисунке 3.2.1 (в I первой группе - $26 \pm 3,0$, во II группе – $23,2 \pm 1,8$, в III группе – $20,9 \pm 0,9$). Подкожно-жировая клетчатка равномерно распределена с преимущественным отложением в области живота и бедер.

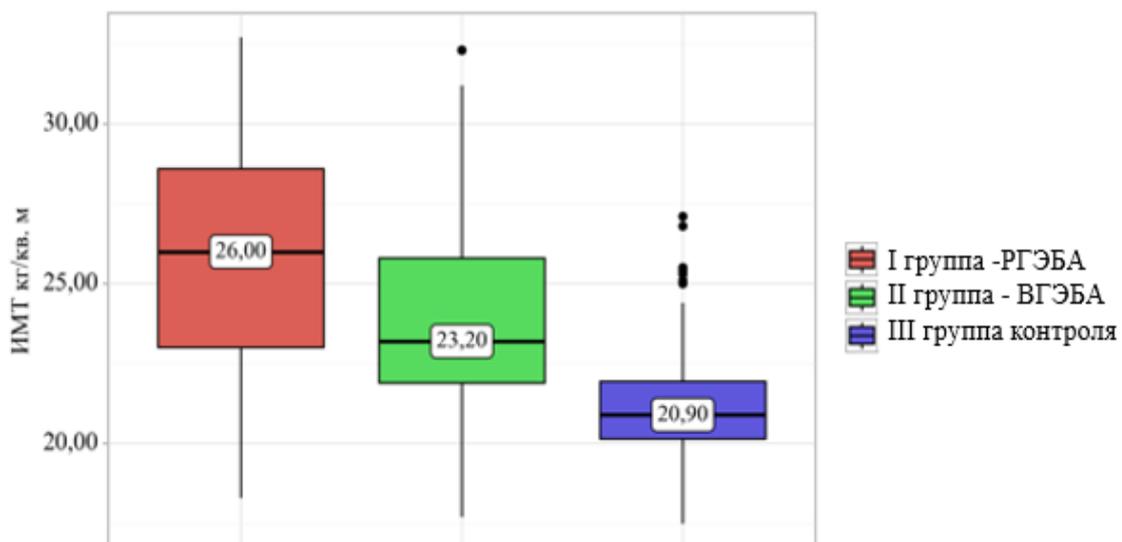


Рисунок 3.1.2 – Индекс массы тела пациенток изучаемой когорты

Анализ сведений о семейном положении, отраженный на Рисунке 3.1.3, показал, что в исследуемых группах большинство женщин состояли в зарегистрированном браке: I группа – 71,6%, II группа – 76,5%, III группа – 77,3%, что статистически значимо не было ($p > 0,05$).

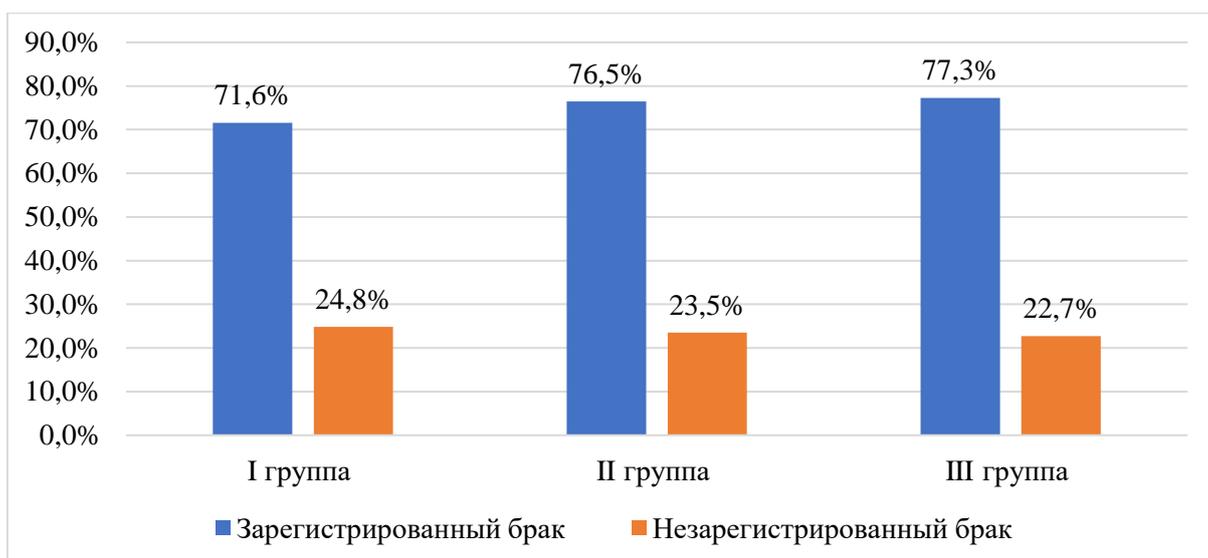


Рисунок 3.1.3 – Семейное положение пациенток изучаемой когорты (%)

Нами также были проанализированы полученные данные об образовании пациенток изучаемой когорты. Согласно им, большинство женщин I, II и III групп получили высшее образование (Таблица 3.1.1, Рисунок 3.1.4): 52,6% в I, 52,9% в II и 80% в III.

Таблица 3.1.1 – Распределение женщин изучаемой когорты в зависимости от уровня образования

| Показатели | I группа (n=95) | II группа (n=85) | III группа, (n=75) | Сравнение I- III групп между собой |
|------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|--|
| Высшее | 50 (52,6%) | 45 (52,9%) | 60 (80,0%) | p _{1,3} =0,002 p _{2,3} =0,002 |
| Среднее специальное | 43 (45,3%) | 39 (45,9%) | 13 (17,3%) | |
| Среднее | 2 (2,1%) | 1 (1,2%) | 2 (2,7%) | |

* – различия показателей между группами статистически значимы (p<0,05)

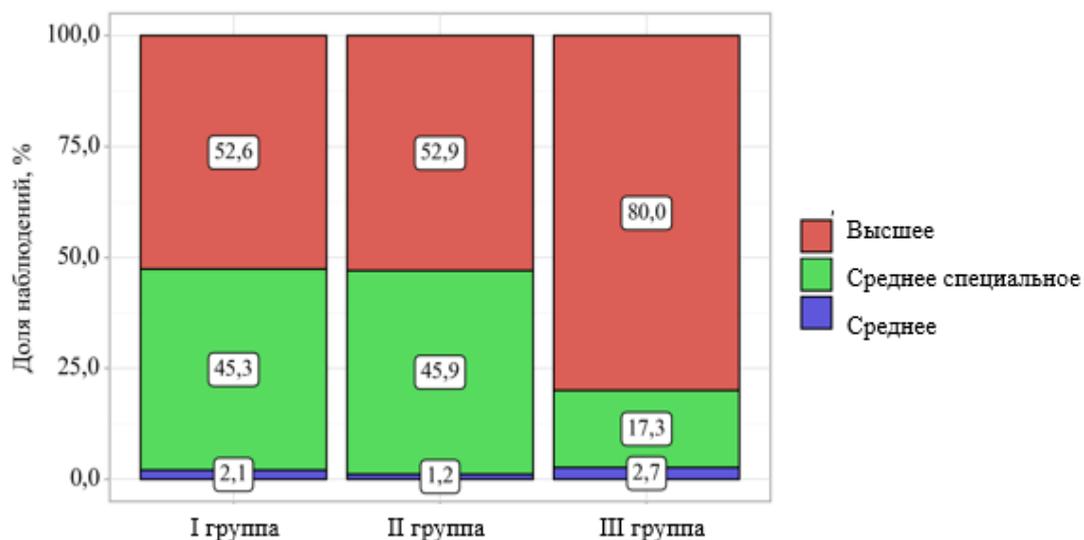


Рисунок 3.1.4 – Образование пациенток изучаемой когорты (%)

Анализ вредных привычек (Рисунок 3.1.5) показал, что у пациенток репродуктивного возраста, страдающих рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии, в 2 раза чаще используют электронные формы сигарет (47,4% против 23,5% в контроле 38,7%), $p < 0,001$.

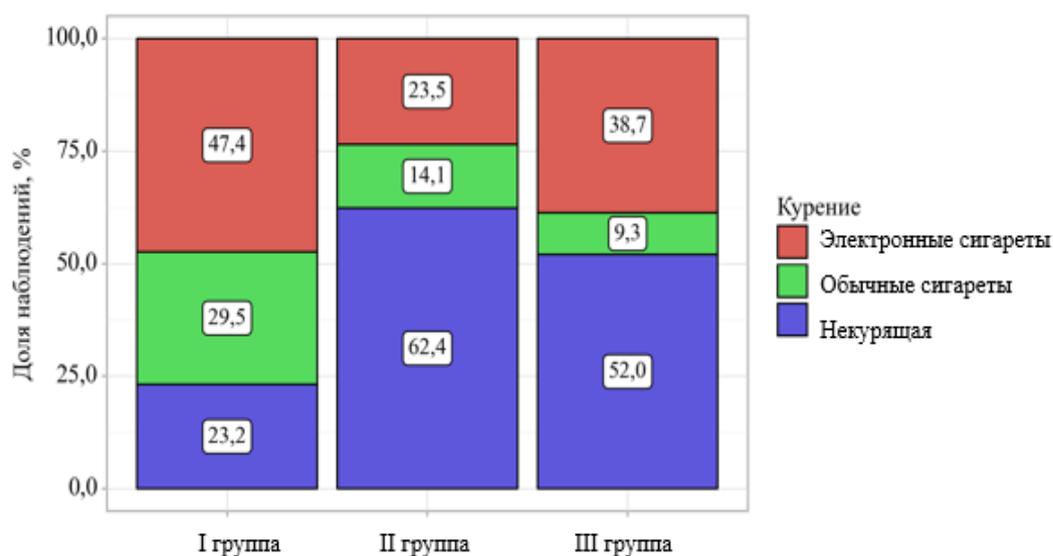


Рисунок 3.1.5 – Вредные привычки (курение) пациенток изучаемой когорты (%)

В ходе исследования были определены структура и распространенность соматических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты, представленные в Таблице 3.1.2. Анализ продемонстрировал, что у пациенток с верифицированными рецидивами гиперплазии эндометрия без атипии статистически значимо чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), а именно артериальная гипертензия (по МКБ-10: I11) (28,4% в I группе по сравнению с 11,8%), в III группе пациентки не имели заболеваний ССС; ($p_{1,2}=0,006$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,004$). Стоит отметить, что у пациенток с ГЭ без атипии наблюдаются статистически значимо чаще заболевания эндокринной системы: в I группе 54,7% случаев, во II группе – 28,2%, в III группе – 13,3% ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,021$). В структуру эндокринных нарушений входили заболевания щитовидной железы (E01–03), сахарный диабет (E10-14) и ожирение (E65–68). Как показано на Рисунке 3.1.6, пациентки с ГЭ без атипии чаще страдают нарушением жирового обмена в I группе – 86,4%, во II группе – 65,8% по сравнению с III группой – 10,6%. Однако также стоит отметить, что во второй группе преобладают пациентки с избыточной массой тела, а в первой группе – с ожирением. Согласно нашему анализу, анемия значительно чаще встречалась в группе с рецидивом ГЭ без атипии (34,7% против 18,8%, в контроле 17,3%, $p_{1,2}=0,034$, $p_{1,3}=0,034$).

Таблице 3.1.2 – Структура и общая распространенность соматических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

| Показатели | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой |
|--|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Заболевания дыхательной системы (J45) | 0 | 0 | 1 | 0,85 | 2 | 1,5 | $p > 0,05$ |
| Заболевания ССС (I11, I83) | 27 | 28,4 | 10 | 11,8 | 0 | 0 | $p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,004$ |
| Заболевания эндокринной системы (E01–03, E65–68, E10-14) | 52 | 54,7 | 24 | 28,2 | 10 | 13,3 | $p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,021$ |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта (K29, K80) | 8 | 7,6 | 7 | 5,9 | 7 | 5,2 | $p > 0,05$ |
| Заболевания нервной системы (M42, M51) | 9 | 8,5 | 7 | 5,9 | 5 | 3,7 | $p > 0,05$ |
| Анемия (D50) | 33 | 34,7 | 16 | 18,8 | 13 | 17,3 | $p_{1,2}=0,034$ $p_{1,3}=0,034$ |

* – различия показателей между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

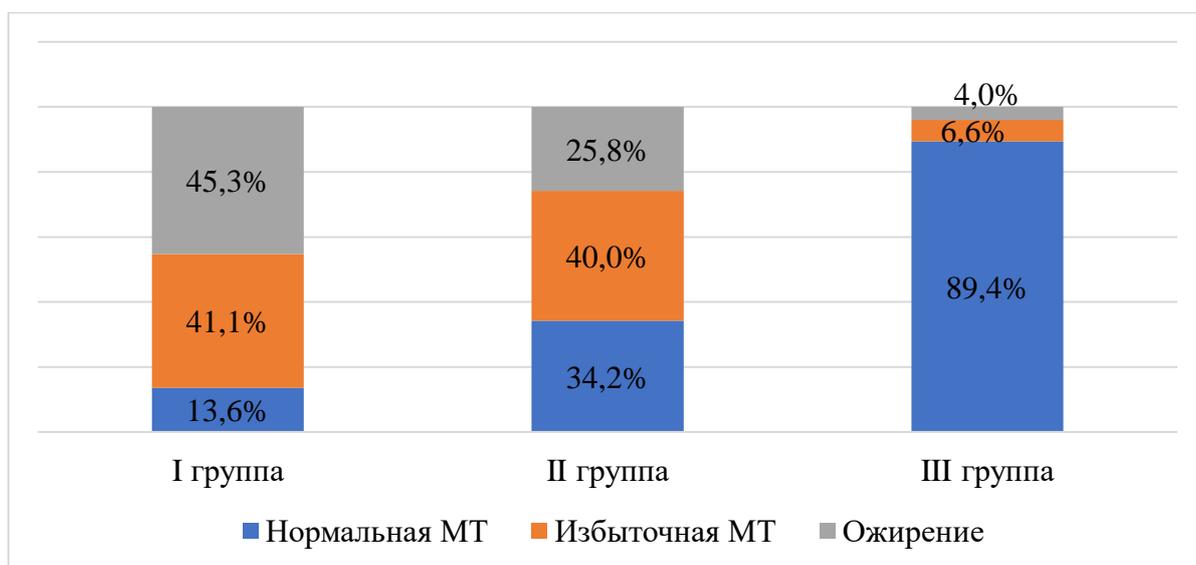


Рисунок 3.1.6 – Индекс массы тела пациенток изучаемой когорты

Средний возраст менархе в исследованных группах статистически не различался: большая часть респондентов имела своевременное менархе (11–15 лет): в I группе- 91,6% пациенток, во II группе- 95,3% и 97,3% в III группе. Также в ходе исследования была определена частота встречаемости раннего менархе, которая составила 6,3% и 3,5% в I и II изучаемых группах, соответственно. При этом в группе контроля таковых пациенток выявлено не было. Кроме того, среди изучаемых групп была определена распространенность позднего менархе, которая составила 2,1% в I группе, 1,17% во II группе и 2,7% в III группе.

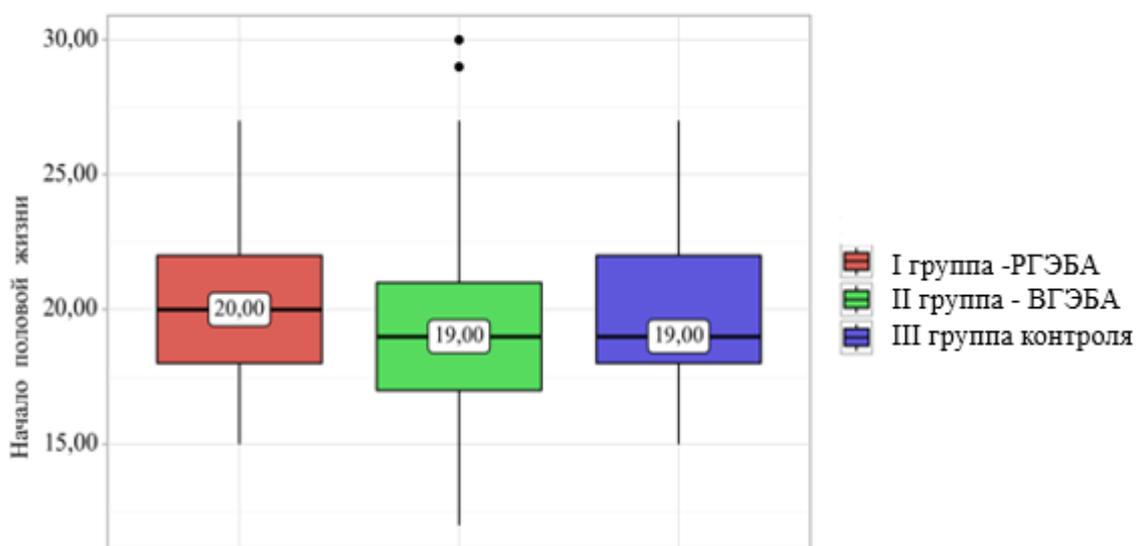


Рисунок 3.1.7 – Начало половой жизни (коитархе) пациенток изучаемой когорты

Как видно на Рисунке 3.1.7, средний возраст дебюта половой жизни (коитархе) статистически в группах не различался: в I группе – 20 лет, во II группе – 19 лет и в III группе 19 лет.

В Таблице 3.1.3 представлена структура нарушений менструального цикла. Стоит отметить, что у пациенток с эндометриальной гиперплазией без атипии (в I и II группах, соответственно) отмечались расстройства менструального цикла, в сравнении с группой контроля, где таковые не регистрировались.

Таблице 3.1.3 – Выявленные нарушения менструального цикла среди пациенток изучаемой когорты

| Показатели | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой, р |
|---|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Дисменорея | 27 | 28,4 | 10 | 11,8 | 0 | 0 | $p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,004$ |
| Длительные и обильные менструальные кровотечения при регулярном менструальном цикле (N92.0) | 26 | 27,3 | 31 | 36,5 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Обильные и длительные менструальные кровотечения при нерегулярном цикле (N92.1) | 42 | 44,2 | 21 | 24,7 | 0 | 0 | $p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

В ходе анализа полученных данных, отмеченных в Таблице 3.1.3, можно резюмировать, что пациентки с верифицированными рецидивами эндометриальной гиперплазии без атипии статистически значимо чаще отмечали дисменорею (28,4% против 11,8%, в контроле 0%), а также обильные и длительные менструации при нерегулярном цикле (44,2% против 24,7%, в контроле 0%).

Таблице 3.1.4 – Методы контрацепции

| Показатели | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой, p |
|---------------------------------------|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Прерванный половой акт | 42 | 44,2 | 45 | 52,9 | 44 | 58,6 | p>0,05 |
| Барьерный метод | 34 | 35,7 | 29 | 34,1 | 34 | 45,3 | p>0,05 |
| Гормональные контрацептивы в анамнезе | 16 | 16,8 | 14 | 16,5 | 21 | 28 | p>0,05 |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Общая структура используемых методов контрацепции среди пациенток изучаемой когорты отмечена в Таблице 3.1.4. Согласно данной таблице, методом выбора контрацепции является прерванный половой акт у изучаемых групп (I группа – 44,2%, II группа – 52,9%, III группа – 58,6%). Однако стоит отметить, что пациентки III группы использовали сочетание разных методов контрацепции. Статистически значимых различий в группах не было.

Таблице 3.1.5 – Беременности и анализ исхода

| Показатели | | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой, p |
|-------------------------|----------------------------|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|--|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Беременность | | 89 | 93,7 | 83 | 97,6 | 33 | 44 | p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| Родоразрешение | Самостоятельные роды (O80) | 71 | 74,7 | 55 | 64,7 | 19 | 25,3 | p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| | Кесарево сечение (O82) | 13 | 13,7 | 18 | 21,2 | 2 | 2,7 | |
| Медицинский аборт (O04) | Хирургический аборт | 48 | 50,5 | 39 | 45,9 | 0 | 0 | p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| | Медикаментозный аборт | 26 | 27,4 | 14 | 16,5 | 12 | 16,0 | |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Как видно из Таблицы 3.1.5, у пациенток I и II исследуемых групп имеются статистически значимые в частоте встречаемости беременностей (93,9% в I группе, 97,6% во II группе по отношению к III группе 44%); родов (88,4% против 85,9%, в контроле 28%) и медицинских аборт в анамнезе (77,9% против 62,4%, в контроле 16%). Однако стоит отметить такой разброс данных связан с тем, что III группа представлена более молодым возрастом. Высокая частота хирургических абортов в I и II группах (50,5%, против 45,9%) свидетельствует о наличии внутриматочных оперативных вмешательствах, которые могут способствовать воспалительному процессу эндометрия, который в свою очередь в совокупности с другими факторами активизирует пролиферативные процессы эндометрия, в том числе и эндометриальную гиперплазию.

В Таблице 3.1.6 продемонстрирована структура и общая распространенность гинекологических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты.

Согласно данной таблице, статистически значимо чаще встречаются пролиферативные заболевания репродуктивной системы у женщин с рецидивирующим течением ГЭ без атипии: диффузный аденомиоз у 21,5% пациенток, лейомиома матки – 22,1% и доброкачественные дисплазии молочной железы - 36,8% ($p < 0,001$). Важно отметить, доброкачественные образования яичников, представленные функциональными (ретенционные или лютеиновые) кистами малых размеров с неосложненным течением у 11,6% пациенток против 5,6%, в группе контроля не было. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) статистически значимо регистрируется в I группе 6,3% респондентов по отношению к группам без рецидива (II группа) и сравнения (III группа), $p = 0,024$.

Таблица 3.1.6. - Структура и общая распространенность гинекологических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты.

| Показатель | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой |
|---|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Воспалительные заболевания шейки матки (N72) | 2 | 2,1 | 1 | 1,2 | 0 | 0 | p>0,05 |
| Эрозия и эктропион (N86) | 1 | 1,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | p>0,05 |
| Несостоятельность мышц тазового дна (N81) | 8 | 8,4 | 6 | 7,1 | 2 | 4 | p>0,05 |
| Эндометриоз (N80) | 3 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | p>0,05 |
| Доброкачественные новообразования яичника (D27) | 11 | 11,6 | 5 | 5,9 | 0 | 0 | p _{1,3} =0,007 |
| Диффузный аденомиоз (N80.0) | 20 | 21,5 | 6 | 7,1 | 0 | 0 | p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| Лейомиома матки (D25) | 21 | 22,1 | 8 | 9,4 | 0 | 0 | p _{1,2} =0,019 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| Доброкачественные дисплазии молочной железы (N60.1) | 35 | 36,8 | 9 | 10,6 | 0 | 0 | p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| СПЯ (E28.2) | 6 | 6,3 | 1 | 1,2 | 0 | 0 | p=0,024 |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

3.2 Клинико-anamнестические и лабораторные данные пациенток с эндометриальной гиперплазией без атипии

При изучении жалоб респондентов I и II групп, с которыми поступали в гинекологический стационар, статистически значимых различий не выявлено: абсолютное большинство женщин предъявляли на длительное и обильное менструальное кровотечение 27,3% против 36,5%, в контроле 0% (p_{1,3}<0,001 p_{2,3}<0,001). Однако в группе с рецидивирующим течением ГЭ без атипии

статистически значимо чаще встречались жалобы на обильные менструальные выделения, чем в группах без рецидивирования и сравнения (28,4% против 11,8%, в контроле 0%, $p_{1,2}=0,006$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,004$). Также наблюдались пациентки, которые не предъявляли активных жалоб в ходе осмотра (Таблица 3.2.1).

Таблице 3.2.1 - Структура и частота встречаемости жалоб респондентов

| Показатели | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой |
|--|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|-----|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Обильные менструальные кровотечения | 27 | 28,4 | 10 | 11,8 | 0 | 0 | $p_{1,2}=0,006$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,004$ |
| Длительные и обильные менструальные кровотечения | 26 | 27,3 | 31 | 36,5 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Активных жалоб нет | 13 | 13,7 | 18 | 21,1 | 75 | 100 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

В ходе проведения объективного осмотра проводилась оценка типа телосложения и вторичных половых признаков, а также расчет индекса массы тела. Все имели женский тип телосложения, хорошо развитые вторичные половые признаки.

В ходе полученных лабораторных данных общего анализа крови диагноз анемии легкой степени (МКБ-10: D50) был установлен чаще в группе с рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии (34,7% против 18,8%, в контроле 17,3%, $p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,023$).

Таблице 3.2.2 - Структура и частота встречаемости снижения показателя 25(ОН)D в сыворотке крови

| Показатели | Категории | Группы | | | Сравнение I, II и III групп между собой |
|------------|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|---|
| | | I группа (n=95) | II группа (n=85) | III группа (n=75) | |
| Витамин D | Недостаточность витамина D | 31 (32,6) | 20 (23,5) | 12 (16,0) | p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} =0,023 |
| | Выраженный дефицит витамина D | 45 (47,4) | 6 (7,1) | 0 (0,0) | |
| | Нормальное содержание | 19 (20,0) | 59 (69,4) | 63 (84,0) | |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

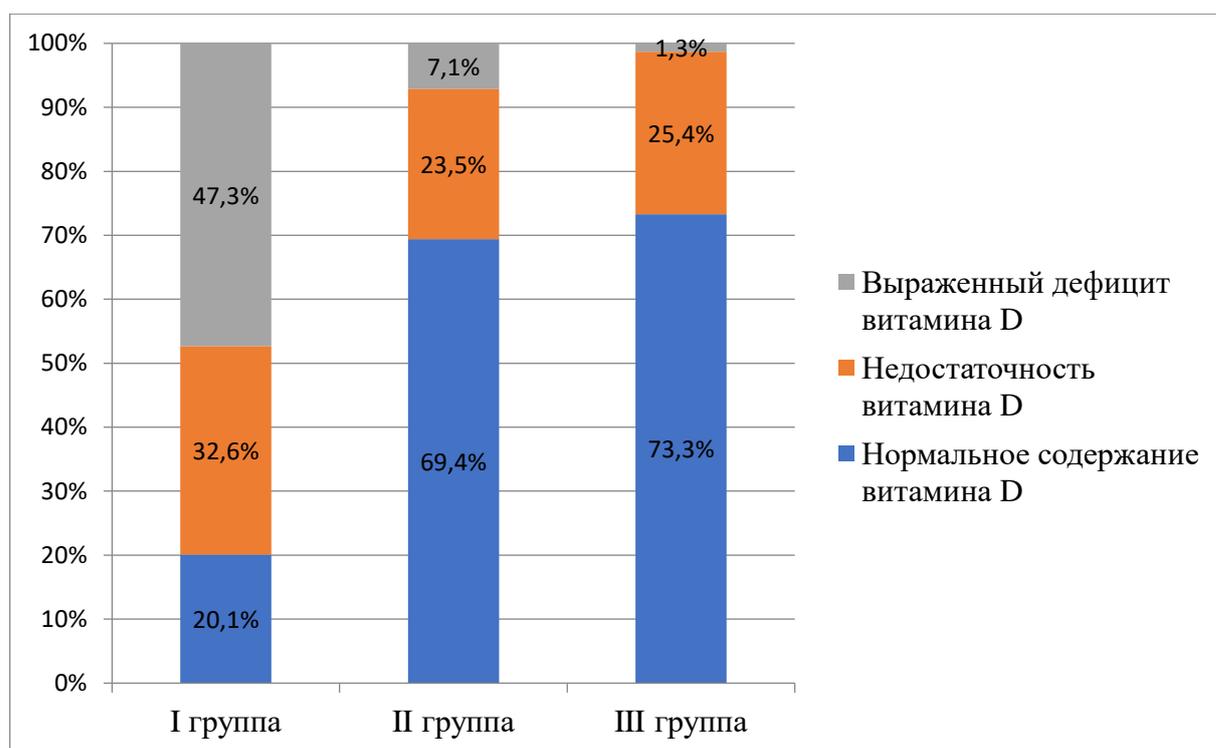


Рисунок 3.2.1 - Показатели 25(ОН)D в сыворотке крови

Согласно данным, представленным на Рисунке 3.2.1 и в Таблице 3.2.2, при анализе сывороточной концентрации 25(ОН)D было установлено: у пациенток I группы отмечался выраженный дефицит витамина D – 47,4%, в 32,6% случаев

недостаточность витамина D и 20,0% женщин имели нормальный уровень витамина D. Согласно анализу во II группе дефицит витамина D зафиксирован в 7,1%, у 23,5% пациенток недостаточность витамина D и у 69,4% соответствовал адекватному уровню витамина D. У III группы выявлен в 84,0% нормальный уровень показаний 25(OH)D в крови и только у 16,0% пациенток имелась недостаточность концентрации 25(OH)D ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}=0,023$).

С целью исследования состояния органов малого таза у пациенток изучаемой когорты проводилась трансвагинальная сонография, в ходе которой у всех женщин с верифицированной эндометриальной гиперплазией была выявлена неоднородная и гиперпластическая структура эндометрия. Толщина эндометрия в среднем составила М-эхо 12,0 (10—13) мм в обеих исследуемых группах. У пациенток группы контроля сонографические характеристики эндометрия напрямую соотносились с критериями пролиферативной фазы менструального цикла: однородная структура ткани и повышенная эхогенность.

Таблица 3.2.3 – Ультразвуковые данные у пациенток изучаемой когорты

| Показатели | I группа (n=45) | | II группа (n=44) | | III группа (n=43) | | Сравнение I, II и III групп между собой, p |
|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--|
| | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | |
| УЗИ (М-эхо, мм) | 12,0 | 10-13 | 12,0 | 10-13 | 5,0 | 5,0-6,0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

В ходе проведенного исследования у пациенток I и II групп, гистероскопическую картину эндометриальной гиперплазии можно разделить на равномерную и полиповидную, а по распространенности – очаговую и диффузную. Согласно нашим наблюдениям, у всех пациенток с ГЭ были обнаружены бахромчатые обрывки эндометрия бледно-розовой окраски в области дна матки и устьев маточных труб, высота эндометрия регистрировалась в пределах 10–15 мм,

визуализировались выводные протоки равномерно расположенных желез, отмечали резко выраженный сосудистый рисунок, устья маточных труб оставались свободными. Обнаружено, что у 33% пациенток имеется гистероскопическая картина кистозной дилатации эндометриальных желез, которая отличалась от простой гиперплазии, преимущественно, резко выраженным сосудистым рисунком, где отмечается разность толщины сосудов, а также наличием так называемого феномена «ловушки», который обозначается наличием кистозных полостей в проекции поверхностных сосудов, и полиповидной гиперплазией эндометрия (эндометрий неровный, с множественными полиповидными разрастаниями, выраженный сосудистый рисунок, высота до 15 мм, выводные протоки желез не определяются).

Согласно гистероскопическому исследованию, выявлено достоверно высокая частота встречаемости диффузной формы гиперплазии эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением 82,1% против 63,5% ($p < 0,05$). Стоит также отметить, у 40% пациенток, страдающих рецидивирующей гиперплазией эндометрия (у 18,2% в группе без рецидива), установлены гистероскопические признаки хронического эндометрита: наличие множественных микрополипов диаметром до 1 мм, микро- и макрогеморрагий в полости матки на фоне усиления сосудистого рисунка, стромального отека и диффузной/очаговой гиперемии эндометрия ($p < 0,05$). У пациенток III группы эндометрий был однородно окрашен, с равномерной поверхностью, толщина складок различная, а промежутки между ними узкие щелевидные (100% случаев).

Таблица 3.2.4 – Гистероскопические признаки ГЭ без атипии у пациенток изучаемой когорты

| Показатели | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | III группа (n=75) | | Сравнение I, II и III групп между собой |
|---|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Диффузной формы | 78 | 82,1 | 54 | 63,5 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Очаговая форма | 17 | 17,9 | 31 | 36,5 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Бахромчатые обрывки эндометрия, бледно- розовой окраски | 95 | 100 | 85 | 100 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Отмечали резко выраженный сосудистый рисунок | 26 | 27,3 | 31 | 36,5 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Феномена «ловушки» | 13 | 13,7 | 11 | 13,0 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Наличие множественных микрополипов диаметром до 1 мм | 38 | 40 | 15 | 17,6 | 0 | 0 | $p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Стромальный отек | 8 | 8,4 | 5 | 5,9 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |
| Диффузной/очаговой гиперемии эндометрия | 15 | 15,8 | 12 | 14,1 | 0 | 0 | $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ |

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

При исследовании респондентов I и II группы в ходе исследовательской работы было установлено на фоне отсутствия медикаментозного лечения в анамнезе в среднем в течение 4 месяцев \pm 2 возникает рецидив гиперпластического процесса эндометрия.

Таблице 3.2.5 – Ретроспективный анализ полученной терапии гиперплазии эндометрия у пациенток изучаемой когорты по данным представленной медицинской документации

| Показатель | I группа (n=95) | | II группа (n=85) | | Сравнение I и II групп между собой |
|--|--------------------|------|---------------------|------|------------------------------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе | 29 | 32,2 | 1 | 1,2 | p=0.009* |
| Длительность медикаментозной терапии менее 6 мес (2 мес, 3 мес, 4 мес) | 22 | 23,2 | 2 | 2,4 | p=0.003* |
| Циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й день МЦ/ с 16 по 26-й день МЦ) | 15 | 15,8 | 2 | 2,4 | p=0.003* |
| Проведение повторной биопсии эндометрия с целью оценки морфологического регресса ГЭ | 27 | 23,4 | 74 | 87,1 | p<0,05* |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Согласно данным, представленных на Таблице 3.2.5 и Рисунке 3.2.2, установлена достоверно высокая частота достоверно высокая частота встречаемости отказа/отсутствия медикаментозной терапии в анамнезе у пациенток с рецидивирующим течением 32,2%, во II группе 1,2% пациентка. Подавляющее большинство пациенток нарушают такие критерии приема гормональной терапии как длительность (менее 6 мес.) - 23,2%, циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й день МЦ/ с 16 по 26-й день МЦ) использовали 15,8%, во II группе 2,4% пациенток. Данные показатели имели статистически значимые различия, p<0,05.

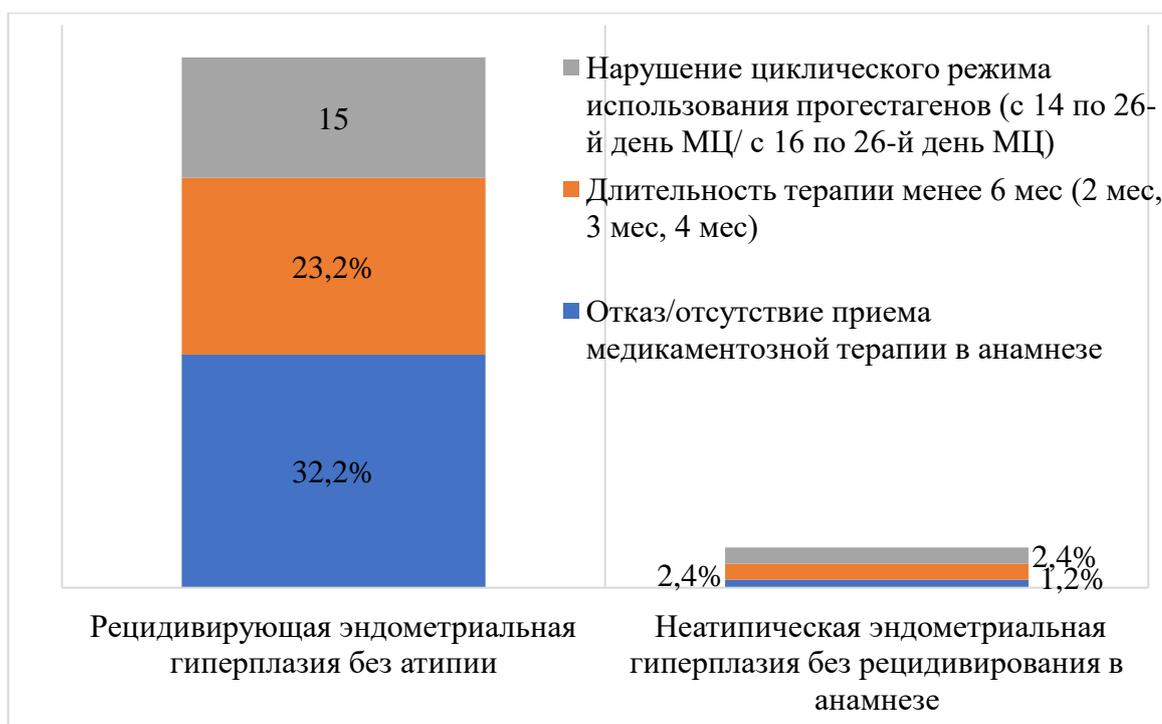


Рисунок 3.2.2 – Оценка эффективности терапии пациенток с рецидивирующим течением ЭГ без атипии и неатипической ЭГ без рецидива

Таким образом, в ходе исследования нами было установлено, что средний возраст в исследуемых группах статистически значимо различался, что увеличивает шанс развития рецидивирующего течения ГЭ без атипии. В целом, неатипическая эндометриальная гиперплазия чаще наблюдается у женщин позднего репродуктивного возраста (44,0 лет против 42,0 лет, в контроле 28,0 ($p_{1,2}=0,003$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$)).

Стоит отметить, использование респондентами электронных форм сигарет (ОШ=2,92; 95% ДИ: 1,53–5,56). Компоненты аэрозоля электронных сигарет оказывают воздействие на эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессия некодирующей РНК. Это, вероятно, может напрямую влиять на пролиферативные процессы в организме, включая эндометрий.

Кроме того, достоверными предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являлись коморбидные соматические

заболевания: артериальная гипертензия (ОШ=3,88; 95% ДИ: 1,85–8,8), ожирение (ОШ=2,36; 95% ДИ: 1,25–4,45), анемия 2,29 (ОШ=2,29; 95% ДИ: 1,15–4,57), а также наличие сопутствующих гинекологических заболеваний: СПЯ (ОШ=5,66; 95% ДИ: 0,66–48,03), ДДМЖ (ОШ=4,92; 95% ДИ: 2,19–11,03), диффузный аденомиоз (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,33–9,22), лейомиома матки (ОШ=2,73; 95% ДИ: 1,13–6,55), расстройства менструального цикла (ОШ=2,41; 95% ДИ: 1,27–4,57).

Пациентки с рецидивирующим течением гиперплазии эндометрия значимо чаще имели выраженный дефицит витамина D (ОШ=13,46; 95% ДИ: 5,32–34,06), недостаточность витамина D (ОШ=1,57; 95% ДИ: 0,81–3,04). Возможно, снижение концентрации в сыворотке крови 25(ОН)D способствует снижению антипролиферативного эффекта витамина D в организме, в том числе и в слизистой оболочке матки.

Наиболее информативными гистероскопическими признаками рецидивирующей эндометриальной гиперплазии являются: наличие множественных микрополипов диаметром менее 1 мм и микро и макрогеморрагий в полости матки (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,13–7,92) на фоне усиления сосудистого рисунка, стромального отека и диффузно/очаговой гиперемии и неравномерного утолщения эндометрия в пределах 10–15 мм с визуализацией выводных протоков желез.

Предикторами рецидивирующего течения ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста являются: отказ/отсутствие приема медикаментозной терапии в анамнезе (ОШ=39,9; 95% ДИ: 4,89–278,06), длительность терапии (менее 6 мес.) (ОШ=12,5; 95% ДИ: 2,84–55,01), циклический режим использования прогестагенов (с 14 по 26-й день МЦ/ с 16 по 26-й день МЦ) (ОШ=8,89; 95% ДИ: 1,96–40,22).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ

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.

В ходе исследовательской работы проводилась морфологическая верификация гиперплазии эндометрия: железистая гиперплазия эндометрия без атипии с неравномерно расположенными железами различной формы и величины, с кистозным расширением части желез. В кистозно-расширенных железах эпителий преимущественно однорядный цилиндрический, в строме мелкие очаги фиброза (Рисунок 4.1). С целью оценки ключевых маркеров пролиферации и апоптоза стандартное морфологическое исследование дополнено ИГХ профилем экспрессии маркеров: ER и PR – рецепторы основных стероидных гормонов, участвующие в циклических изменениях эндометрия, Ki-67- определяет пролиферативную активность, p53 – проапоптотический белок, bcl-2 – ингибитор апоптоза, защищает клетку от программированной гибели, PTEN – регулятор нормального течения процессов клеточного апоптоза.

Таблица 4.1 – Анализ экспрессий ER и PR

| Показатели | I группа (n=45) | | II группа (n=44) | | III группа (n=43) | | Сравнение I, II и III групп между собой, p |
|------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--|
| | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ 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* |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

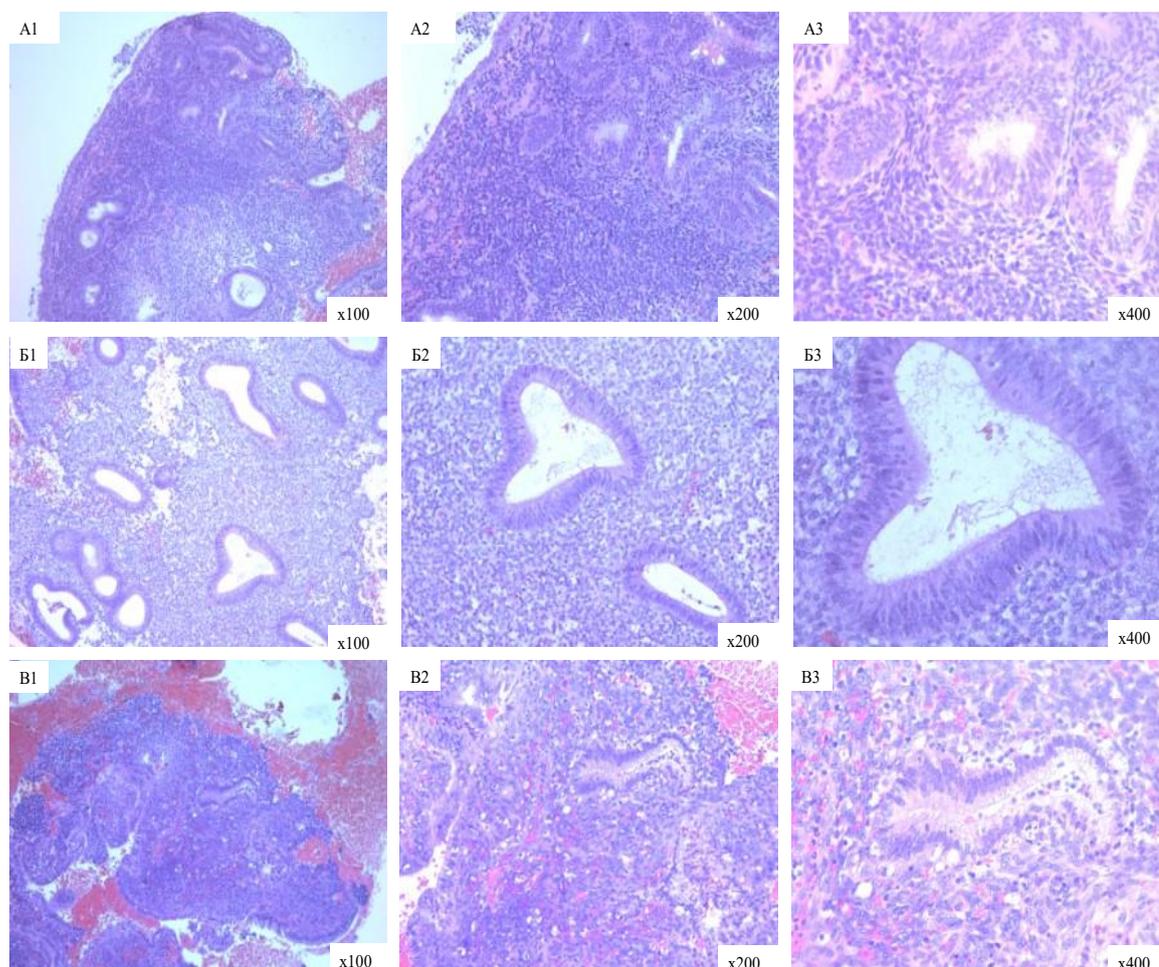


Рисунок 4.1 – Эндометрий пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

По результатам анализа (Таблица 4.1) отмечаются различия экспрессий ER и PR в образцах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ в сравнении с гинекологически здоровыми пациентками. 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 гиперпластических процессов эндометрия. Нами не обнаружены маркеры рецидивирования в структуре стероидных рецепторов разной локализации (строма и железа).

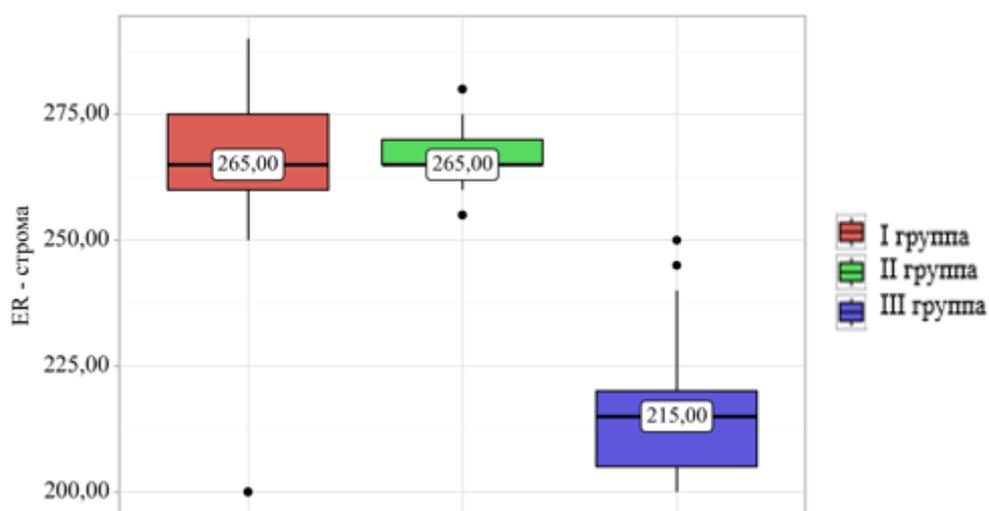


Рисунок 4.2 – Экспрессия ER в строме



Рисунок 4.3 – Экспрессия PR в строме

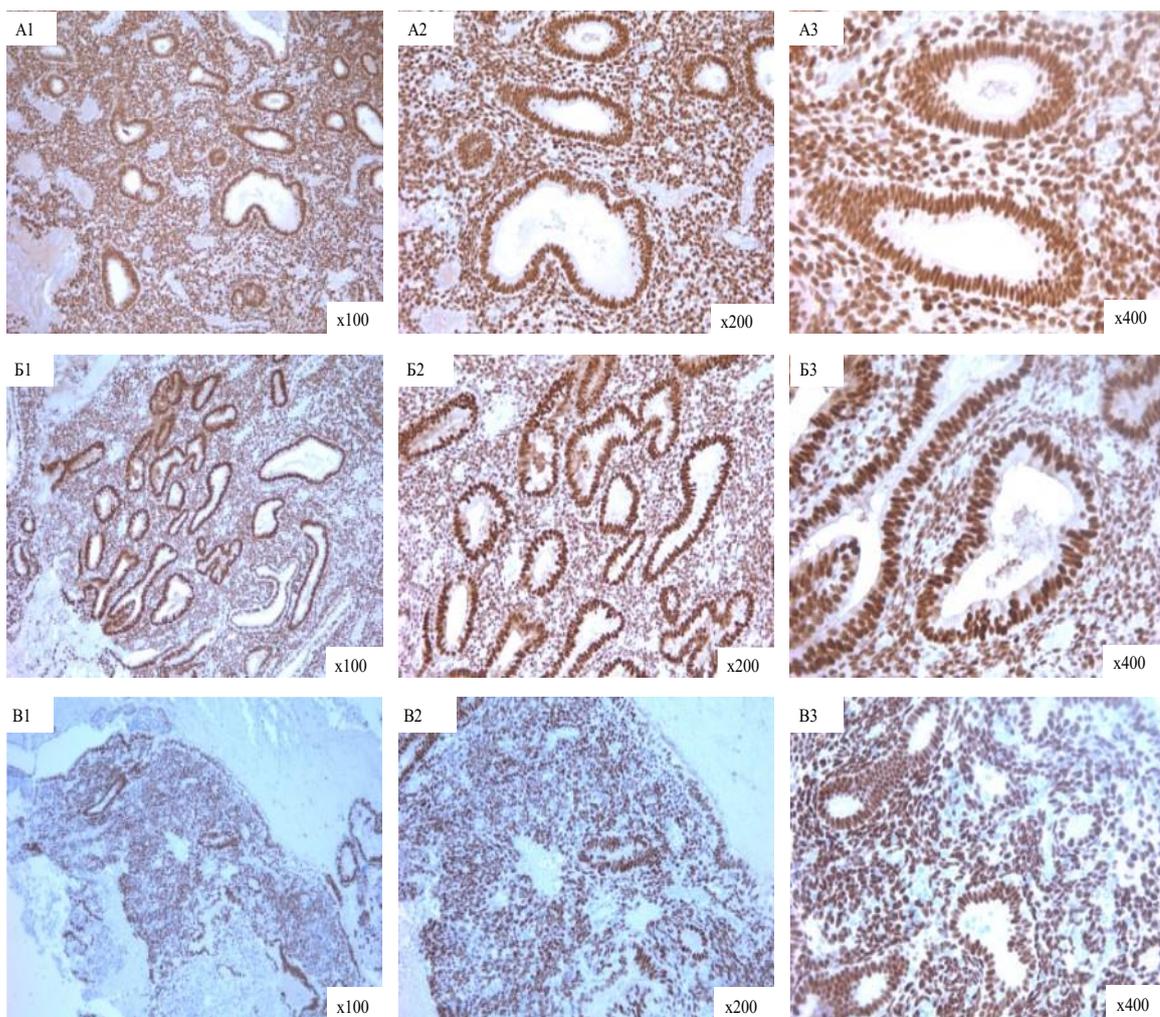


Рисунок 4.4 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к ER в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

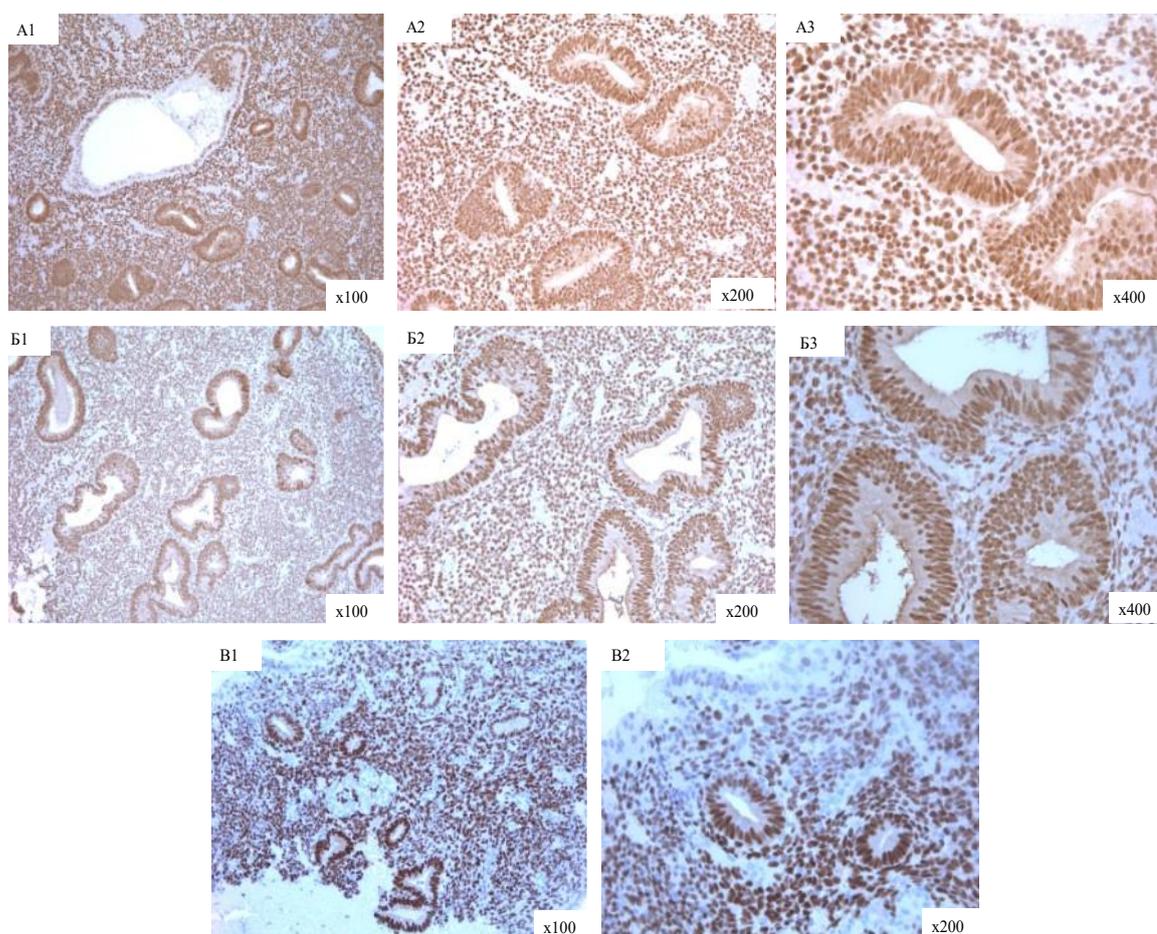


Рисунок 4.5 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к PR в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

Таблица 4.2 – Анализ экспрессий пролиферативных маркеров и апоптотической активности биоптатов эндометрия

| Показатели | I группа (n=45) | | II группа (n=44) | | III группа (n=43) | | Сравнение I, II и III групп между собой, p |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---|
| | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | M ± SD/Me | 95% ДИ/ Q1-Q3 | |
| Vcl-2 | 67,00 | 59,00 – 74,00 | 32,00 | 29,00 – 35,00 | 14,00 | 10,00 – 17,00 | p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 |
| 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 |

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

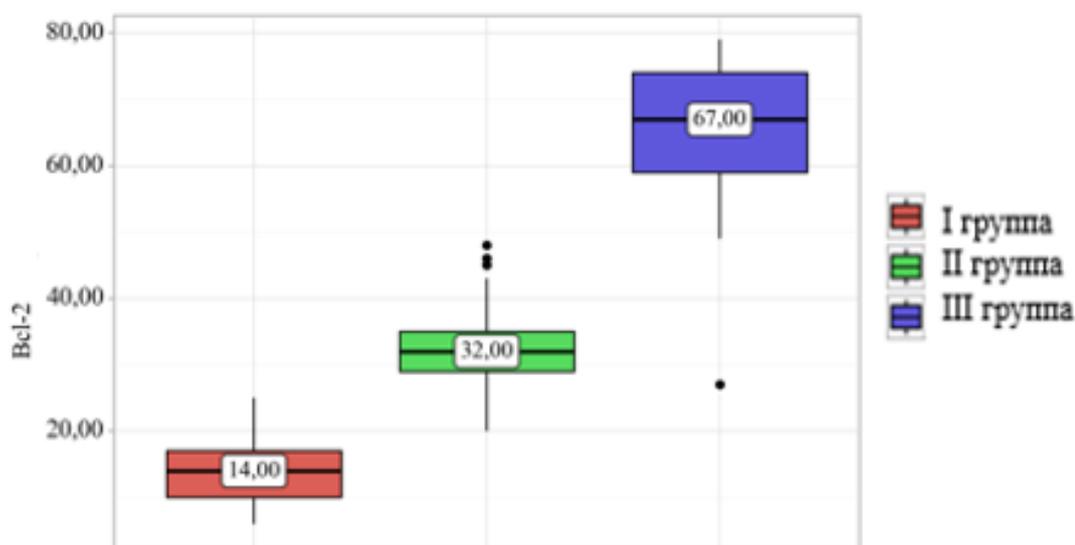


Рисунок 4.6 – Экспрессия vcl-2

Одним из важных маркеров апоптоза является bcl-2, который позволяет судить о пролиферативных процессах. Стоит отметить, что характер экспрессии bcl-2 зависит от разных факторов, в том числе и от выраженности пролиферативного процесса. В ходе нашего исследования при иммуногистохимическом анализе отмечается высокая экспрессия bcl-2 у пациенток с рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$).

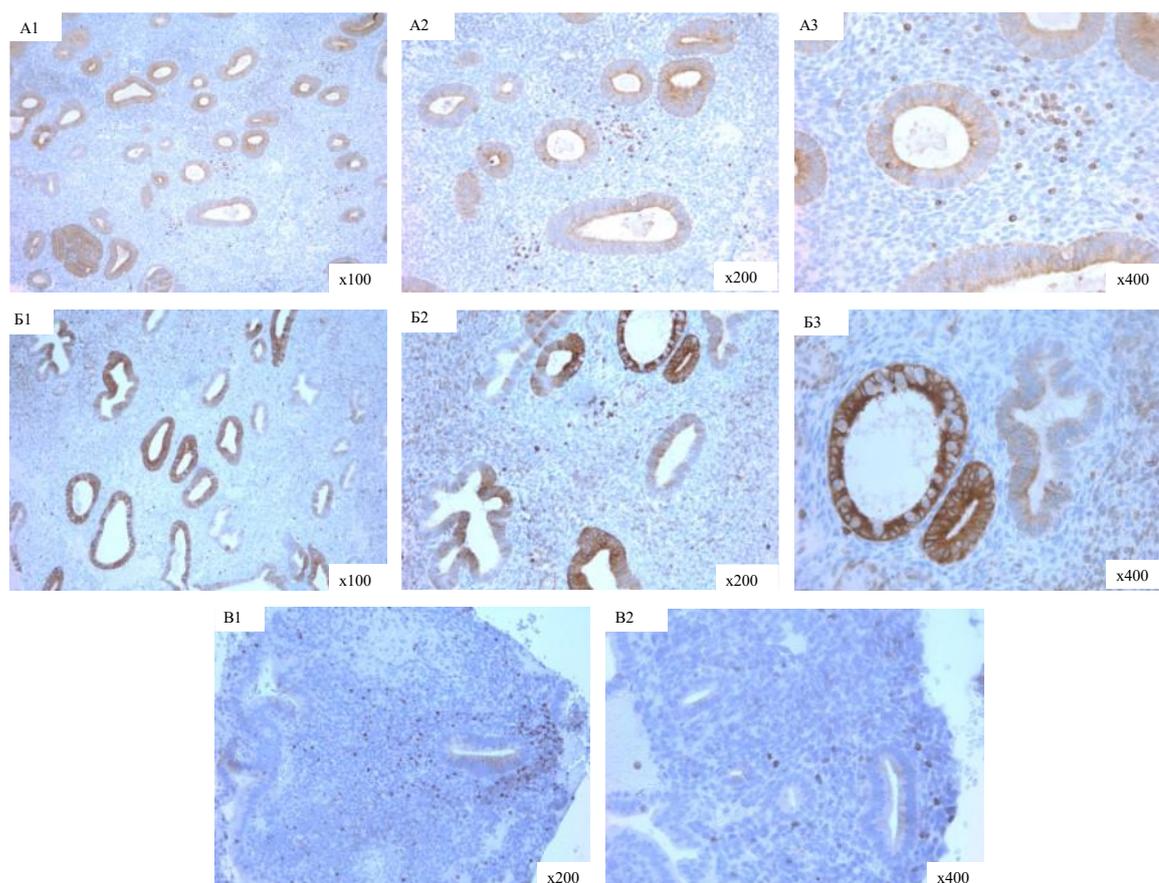


Рисунок 4.7 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к bcl-2 в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

Прогностический маркер Ki-67 позволяет оценить пролиферативную активность клеток эндометрия. В результате проведенной иммуногистохимии была

обнаружена высокая экспрессия пролиферативного маркера – Ki-67 как в эпителиальных клетках, так и стромальных клетках и имела статистически значимые результаты (65,0% против 35,0% и 35,0% против 15,0%, соответственно ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$, $p_{2,3}<0,001$)). Увеличение экспрессии данного маркера свидетельствует о нарушении клеточного цикла, приводящего к неконтролируемым пролиферативным процессам.

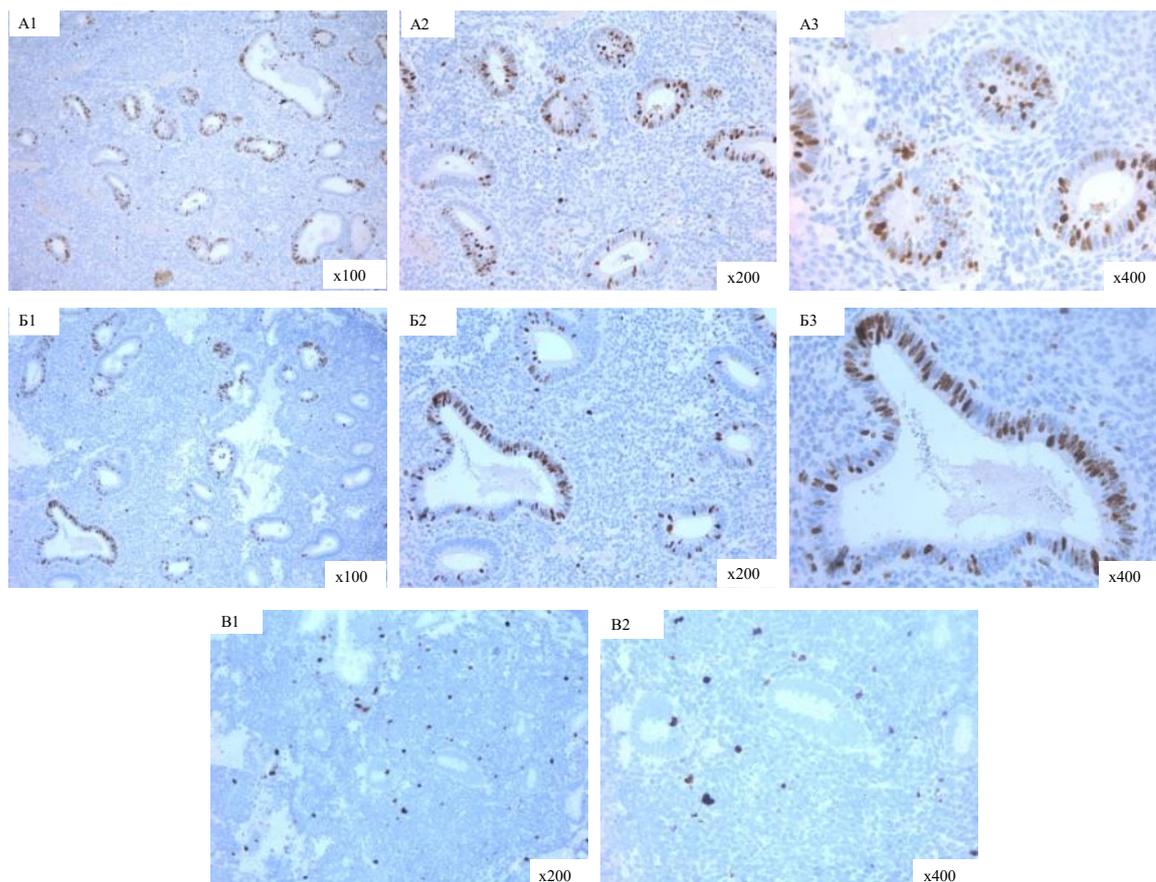


Рисунок 4.8 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к Ki-67 в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

Проапоптотический белок p53 контролирует механизмы апоптоза и является белком-супрессором пролиферативных процессов, который активизирует программируемую гибель поврежденной клетки до начала ее деления или остановит непосредственно само деление до устранения повреждения. Изучив

активность белка p53 в структуре эпителиальных и стромальных клеток, был получен статистически значимый результат: отмечается низкая экспрессия p53 в эпителиальных клетках у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии ($p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,001$), в стромальных клетках статистически значимый результат экспрессии p53 не получен ($p=0,508$).

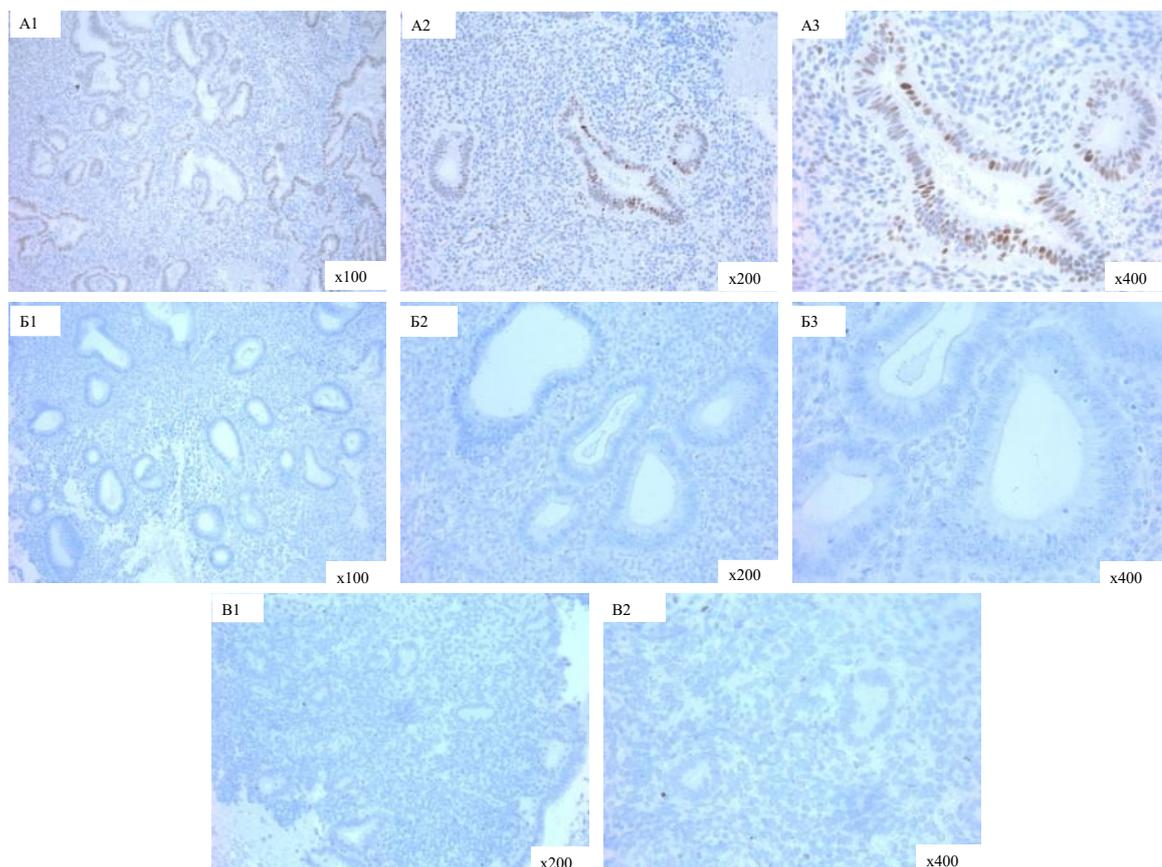


Рисунок 4.9 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к p53 в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секрции (пациентка группы морфологического контроля, В)

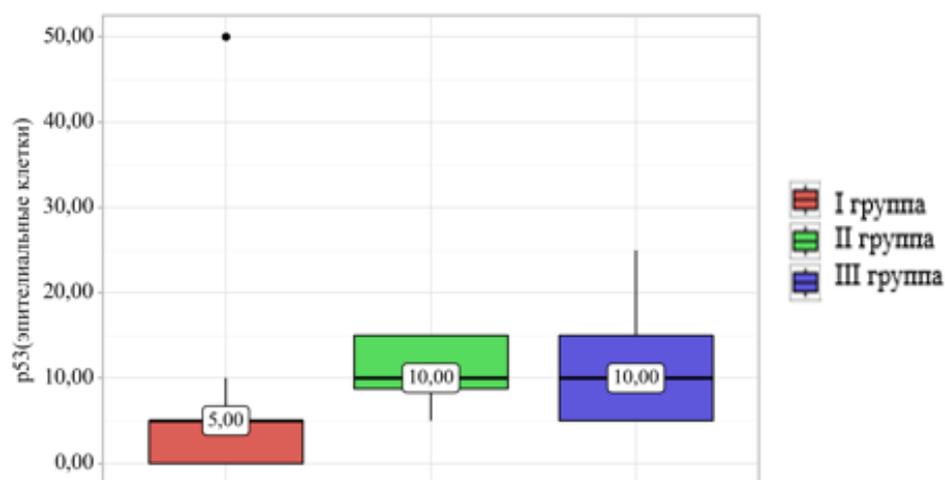


Рисунок 4.10 – Экспрессия белка p53

PTEN является опухолевым супрессорным геном, кодирующим липидную фосфатазу, функции которой заключаются в том, чтобы обеспечивать нормальное течение процессов клеточного апоптоза. При иммуногистохимическом анализе активность *PTEN* в железе и строме имел статистически значимый результат: отмечается снижение экспрессии *PTEN* в железе у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$), в строме статистически значимый результат экспрессии *PTEN* не получен ($p = 0,352$). Степень угнетения экспрессии *PTEN* имеет прямую корреляцию с наличием ГЭ, частотой рецидивов.

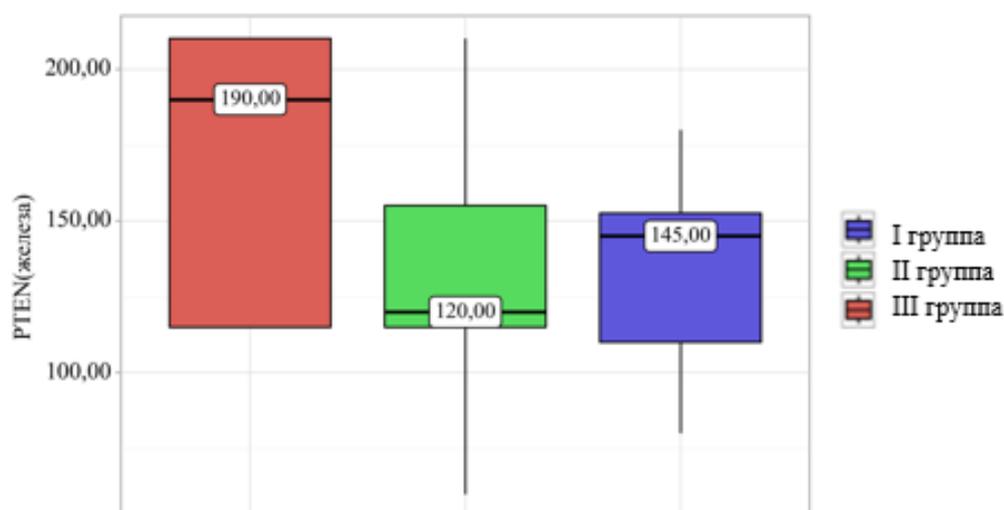


Рисунок 4.11 – Экспрессия *PTEN*

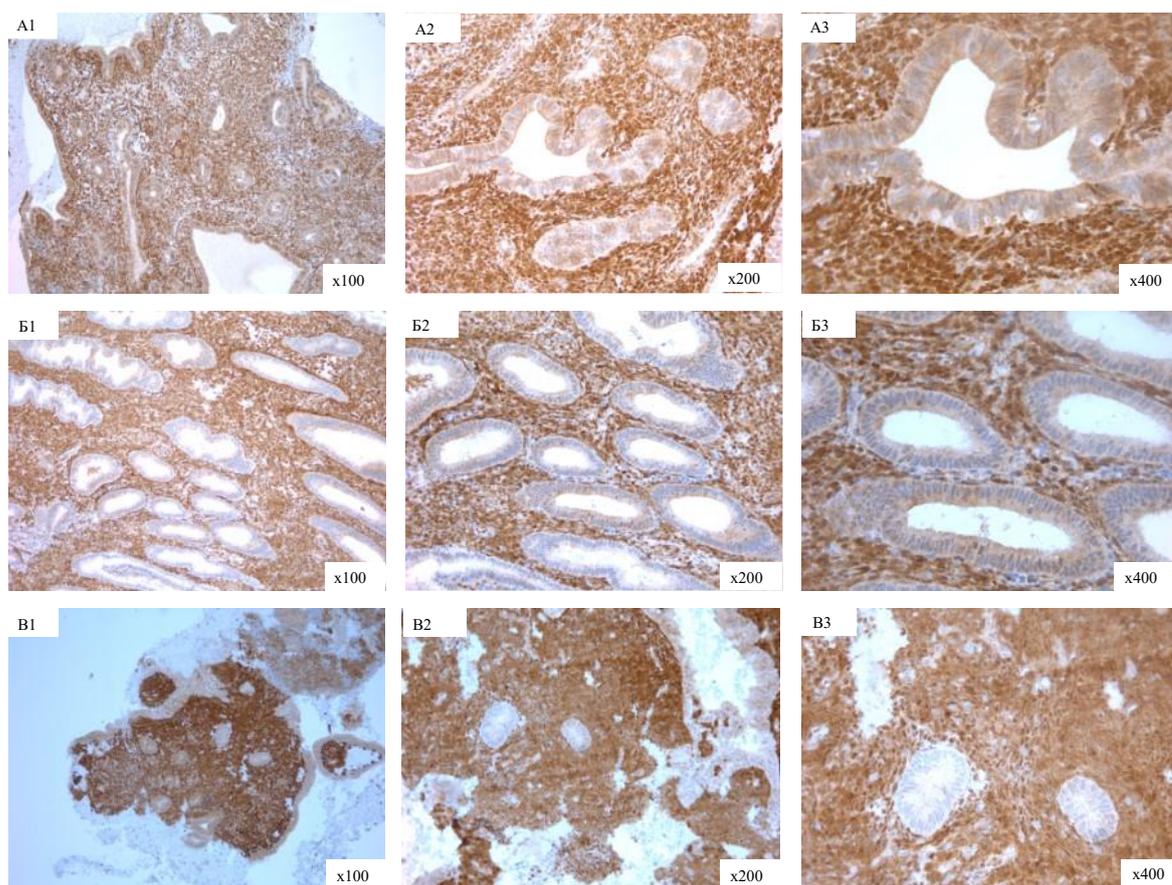


Рисунок 4.12 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к PTEN в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секрции (пациентка группы морфологического контроля, В)

В ходе исследования также обнаружены увеличение пролиферации стромальных клеток, диссоциация между созреванием эпителия и стромы, а также прецидуальная реакция. Данные изменения фиксируются на фоне хронического воспалительного процесса: в строме эндометрия обнаружены незначительное количество лимфоцитов и плазмоцитов, а также участки фиброза стромы (Рисунок 4.13). Следует отметить, что для обнаружения плазмоцитов использовали антитела к маркеру CD-138. Отмечается как единичные плазмоциты, так и диффузное их расположение. Так при рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии отмечается у 21 пациентки (46%) хронический эндометрит низкой степени активности. Единичные плазмоциты (CD-138) были обнаружены в

5 случаях (23,8%), диффузное расположение – в 16 (76,2%). У II группы только в 3 случаях (6,8%) был определен хронический эндометрит с единичными плазматическими клетками (CD-138).

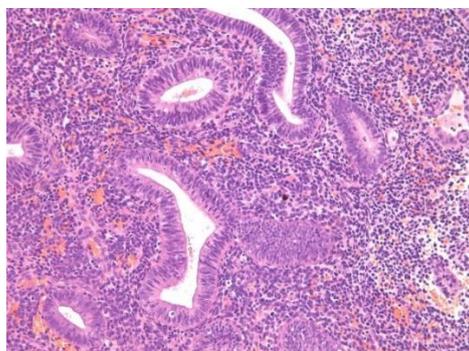


Рисунок 4.13 – Рецидивирующая ГЭ без атипии в сочетании с ХЭ с инфильтрацией стромы эндометрия лимфоцитами и плазмоцитами, выраженным полнокровием сосудов, очаговыми кровоизлияниями.

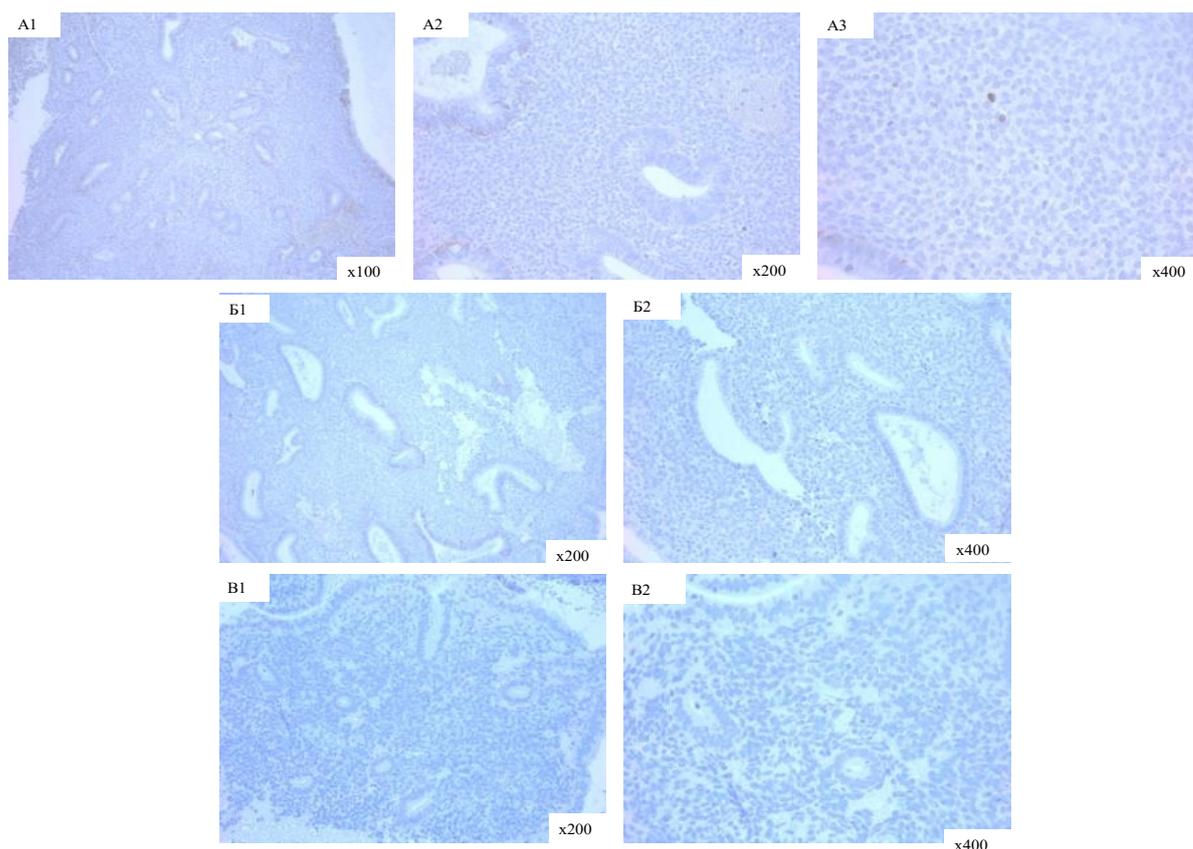


Рисунок 4.14 – Иммуногистохимическая реакция с антителом CD-138 (стрелка) в эндометрии пациентки с рецидивирующей ГЭ без атипии (А), с впервые выявленной ГЭ без атипии (Б) и в раннюю фазу секреции (пациентка группы морфологического контроля, В)

Эндометриальная гиперплазия без атипии с рецидивирующим течением в сочетании с хроническим эндометритом характеризуется низкой степенью активности воспалительного процесса.

В ходе исследования проведено генетическое исследование. Фокус внимания был направлен на гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Гены *RAS* – семейство белков, участвующие в регуляции передачи молекулярных сигналов внутри клетки. Основная функция состоит в регуляции клеточного деления. Мутации приводят их к постоянной активности, что может стать причиной пролиферативных процессов эндометрия. Однако в ходе нашего исследования мутации со стороны генов *RAS* обнаружены не были, что не имело статистического значения. Ген *BRAF* участвует в регуляции деления клеток за счет активации специфического сигнального пути. Мутации в гене *BRAF* приводят к неконтролируемым процессам пролиферации за счет стимулирования клеточного роста и уклонения апоптоза и к неопластическим трансформациям. При генетическом исследовании данного гена мутации обнаружены не были, что не имело статистического значения.

Таблица 4.3 – Результаты генетического исследования

| Показатели | I группа (n=45) | II группа (n=44) | III группа (n=43) |
|--------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| NRAS (Q61K) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (G12D) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (G12C) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (Q61L) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (G13D) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (Q61R) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (G13R) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| NRAS (G12S) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12S) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12R) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12C) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12D) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12A) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G12V) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| KRAS (G13D) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| BRAF (V600E) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| BRAF (V600K) | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |

На основании результатов морфологического и иммуногистохимического исследования расширены представления о патогенезе рецидива ГЭ без атипии, который представлен на Рисунке 4.15.

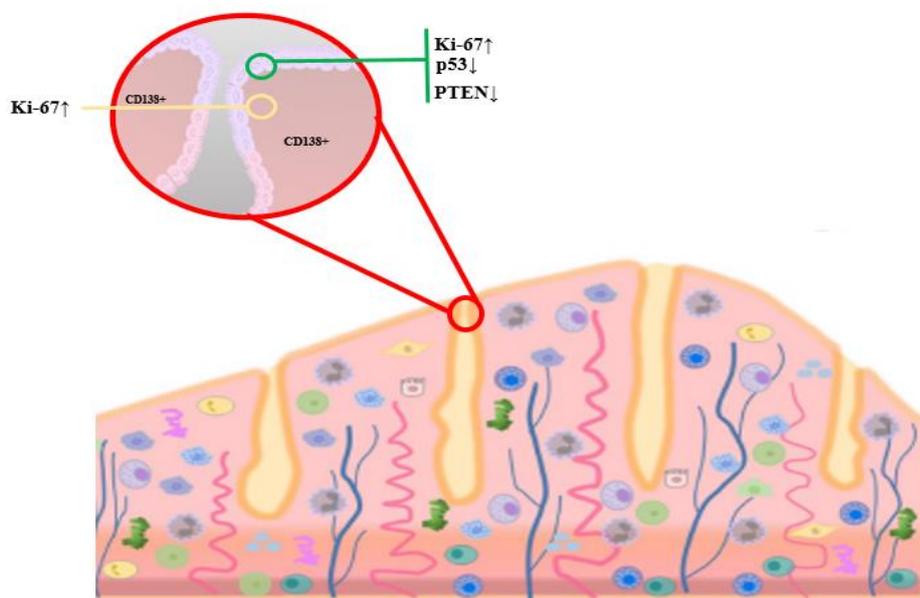


Рисунок 4.15 – Схема патогенеза гиперплазии эндометрия, имеющей рецидивирующее течение

Полученные результаты исследования позволяют предположить, что в основе патогенеза рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте лежит персистенция низкоинтенсивного воспалительного процесса, который обуславливает нарушение пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии, что проявляется увеличением экспрессии ядерного пролиферативного белка Ki67 в стромальных клетках и снижением экспрессии белка PTEN в железах и белка p53 в эпителиальных клетках.

Данные предикторы являются основой разработки программы оценки риска рецидивирования ГЭ без атипии у женщин репродуктивного возраста.

**ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И АЛГОРИТМ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ
ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ БЕЗ АТИПИИ У ПАЦИЕНТОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**5.1 Прогнозирование риска рецидивирующего течения
эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного
возраста**

Прогнозирование и профилактика заболеваний играют важную роль в современной медицине, поскольку позволяют предотвратить возникновение заболеваний или выявить их на ранних стадиях. Нередко патогенетические механизмы многих заболеваний остаются до конца неизученными, однако чаще всего имеются четко сформулированные факторы риска, позволяющие реализовать предиктивный подход к клиническому ведению пациенток.

Согласно результатам проведенного статистического анализа, направленного на определение зависимостей между рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста и рядом клиничко-анамнестических характеристик, были определены ключевые факторы риска, обобщенные в Таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 – Клинико-анамнестические факторы риска рецидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста

| Фактор риска | P | ОШ; 95% ДИ |
|---|--------|-------------------|
| Возраст | 0,003* | – |
| Выраженный дефицит витамина D | 0,001* | 13,46; 5,32–34,06 |
| СПЯ | 0,024* | 5,66; 0,66– 48,03 |
| ДДМЖ | 0,001* | 4,92; 2,19– 11,03 |
| Артериальная гипертензия | 0,006* | 3,88; 1,85–8,8 |
| Диффузный аденомиоз | 0,001* | 3,51; 1,33 – 9,22 |
| Наличие гистероскопических признаков множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1 мм | 0,018* | 3,0; 1,13–7,92 |
| Курение | 0,001* | 2,92; 1,53–5,56 |
| Лейомиома матки | 0,019* | 2,73; 1,13 – 6,55 |
| Расстройства менструального цикла | 0,006* | 2,41; 1,27 – 4,57 |
| Ожирение | 0,001* | 2,36; 1,25 – 4,45 |
| Анемия | 0,034* | 2,29; 1,15– 4,57 |

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

В ходе исследования была разработана прогностическая модель персонифицированной оценки рисков рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии с использованием методики пошагового исключения Вальда. В ходе подбора отобраны 3 предиктора, которые влияли на процесс рецидивирования, позволяющие оценить чувствительность и специфичность данной модели. В ходе построения математической Модели 1 использовался метод бинарной логистической регрессии.

Полученное уравнение, описывающее наблюдаемую зависимость зависимость представлено в виде:

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

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

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

X_O – ожирение (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{АГ} – артериальная гипертензия (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_{НВД} – уровень 25(ОН)D (0 – отсутствие, 1 – наличие);

X_М – гистероскопические признаки множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1 мм (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Нами была выявлена статистическая значимость ($p < 0,001$) полученной модели статистической регрессии. Посчитанный в ходе анализа коэффициент детерминации Найджелкерка позволяет объяснить 51,3% наблюдаемой дисперсии в группе.

Таблица 5.1.2 – Взаимосвязь между предикторами прогностической модели и вероятностью определения группы

| Предикторы | Unadjusted | | Adjusted | |
|--|------------------------|---------|-----------------------|---------|
| | COR; 95% ДИ | P | AOR; 95% ДИ | P |
| Ожирение | 5,380; 2,826 – 10,237 | <0,001* | 2,526; 1,145 – 5,573 | 0,022* |
| Артериальная гипертензия | 9,383; 4,216 – 20,884 | <0,001* | 7,027; 2,735 – 18,065 | <0,001* |
| Недостаточность витамина Д | 11,200; 5,557 – 22,579 | <0,001* | 4,989; 2,243 – 11,101 | <0,001* |
| Гистероскопические признаки множественных микрополипов эндометрия диаметром менее 1 мм | 3,404; 1,835 – 6,309 | <0,001* | 2,975; 1,323 – 6,686 | 0,008* |

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

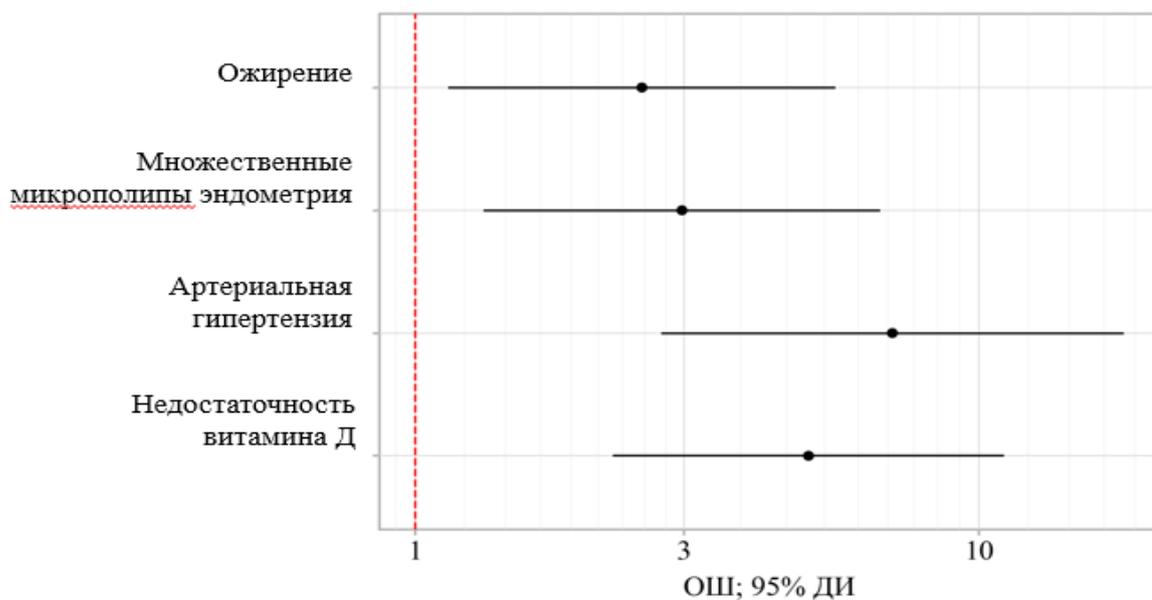


Рисунок 5.1.1 – Показатели отношения шансов (95% ДИ) для предикторов прогностической модели

При оценке зависимости вероятности рецидивирующего течения ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

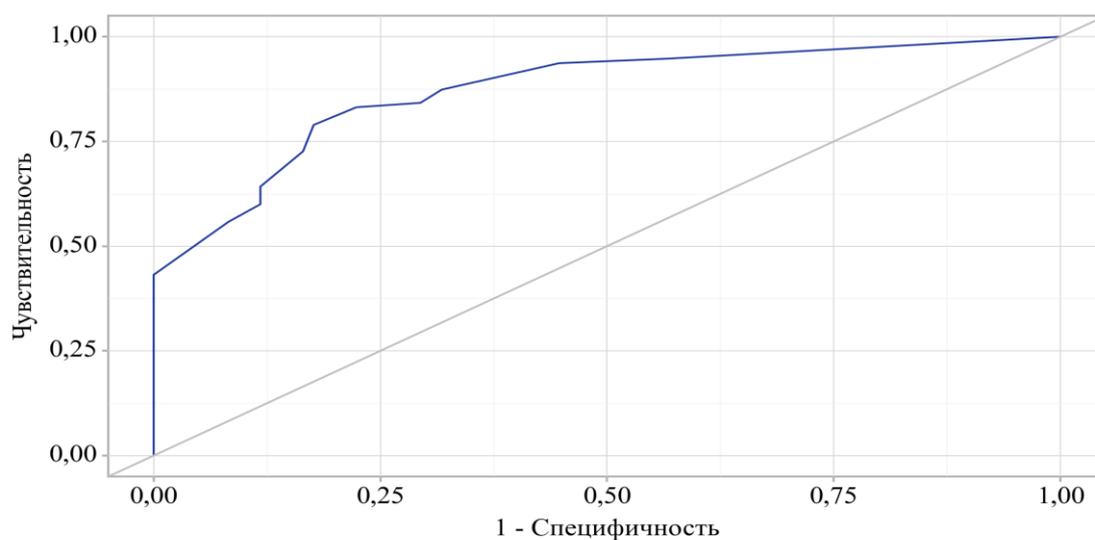


Рисунок 5.1.2 – ROC-кривая, отображающая зависимость между риском рецидивирования ГЭ без атипии и значением логистической функции Р

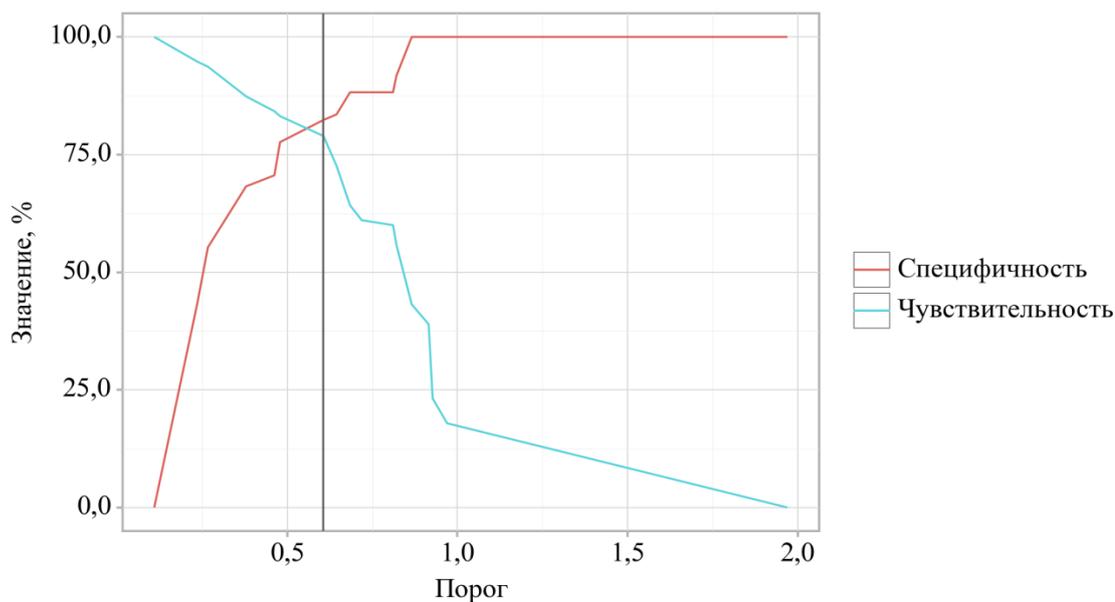


Рисунок 5.1.3 – Показатели чувствительности и специфичности прогностической модели при различных пороговых значениях логистической функции P

Таблица 5.1.3 – Пороговые значения логистической функции P

| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 0,821 | 55,8 | 91,8 | 87,1 | 67,5 |
| 0,811 | 60,0 | 88,2 | 83,6 | 68,8 |
| 0,719 | 61,1 | 88,2 | 83,8 | 69,4 |
| 0,684 | 64,2 | 88,2 | 84,5 | 71,1 |
| 0,645 | 72,6 | 83,5 | 81,5 | 75,3 |
| 0,606 | 78,9 | 82,4 | 81,7 | 79,6 |
| 0,479 | 83,2 | 77,6 | 78,8 | 82,2 |
| 0,462 | 84,2 | 70,6 | 74,1 | 81,7 |
| 0,379 | 87,4 | 68,2 | 73,3 | 84,4 |
| 0,267 | 93,7 | 55,3 | 67,7 | 89,7 |

Площадь под ROC-кривой составила $0,872 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,819–0,924. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,606. Рецидивирующее течение ГЭ без атипии прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,9% и 82,4%, соответственно.

Для оценки персонального риска рецидивирования ГЭ без атипии в репродуктивном возрасте на основании морфологических, иммуногистохимических и генетических данных, полученных в ходе статистического расчета, была сформирована методом бинарной логистической регрессии прогностическая Модель 2. В Таблице 5.1.4 представлены характеристики взаимосвязи между предикторами Модели 2 и риском рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии.

Таблица 5.1.4 – Клинико-anamнестические факторы риска рецидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста

| Фактор риска | P |
|---|--------|
| Высокая экспрессия Ki-67 в структуре эпителиальных клеток | 0,001* |
| Высокая экспрессия Ki-67 в структуре стромальных клеток | 0,001* |
| Снижение экспрессии p53 в эпителиальных клетках | 0,001* |
| Снижение экспрессии PTEN железы | 0,001* |
| Положительный CD138 | 0,003* |

Была разработана математическая модель прогноза персонального риска рецидивирования ГЭ без атипии методом пошагового исключения Вальда. В ходе подбора отобраны 4 предиктора, которые влияли на процесс рецидивирования, что позволило оценить показатели чувствительности и специфичности.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z=6,750 + 0,346X_{Ki67c} - 1,127X_{p53э} + 0,426X_{CD138+} - 0,049X_{PTENж}$$

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

X_{Ki67c} – уровень экспрессии Ki67 в стромальных клетках (в целых числах, %);

$X_{p53э}$ – уровень экспрессии p53 в эпителиальных клетках (в целых числах, %);

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

$X_{PTENж}$ – уровень экспрессии PTEN в железах (в целых числах, усл.ед.).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 93,4% наблюдаемой дисперсии группы.

Таблица 5.1.5 - Взаимосвязь между предикторами прогностической модели и вероятностью определения группы

| Предикторы | Unadjusted | | Adjusted | |
|---------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|--------|
| | COR; 95% ДИ | p | AOR; 95% ДИ | P |
| Ki67(стромальные клетки) | 1,213; 1,123 – 1,311 | <0,001* | 1,413; 1,074 – 1,861 | 0,014* |
| p53(эпителиальные клетки) | 0,624; 0,515 – 0,754 | <0,001* | 0,324; 0,148 – 0,709 | 0,005* |
| CD138: положительная | 4,066; 1,592 – 10,381 | 0,003* | 1,531; 0,084 – 27,938 | 0,03* |
| PTEN(железа) | 0,981; 0,970 – 0,991 | <0,001* | 0,952; 0,911 – 0,995 | 0,029* |

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

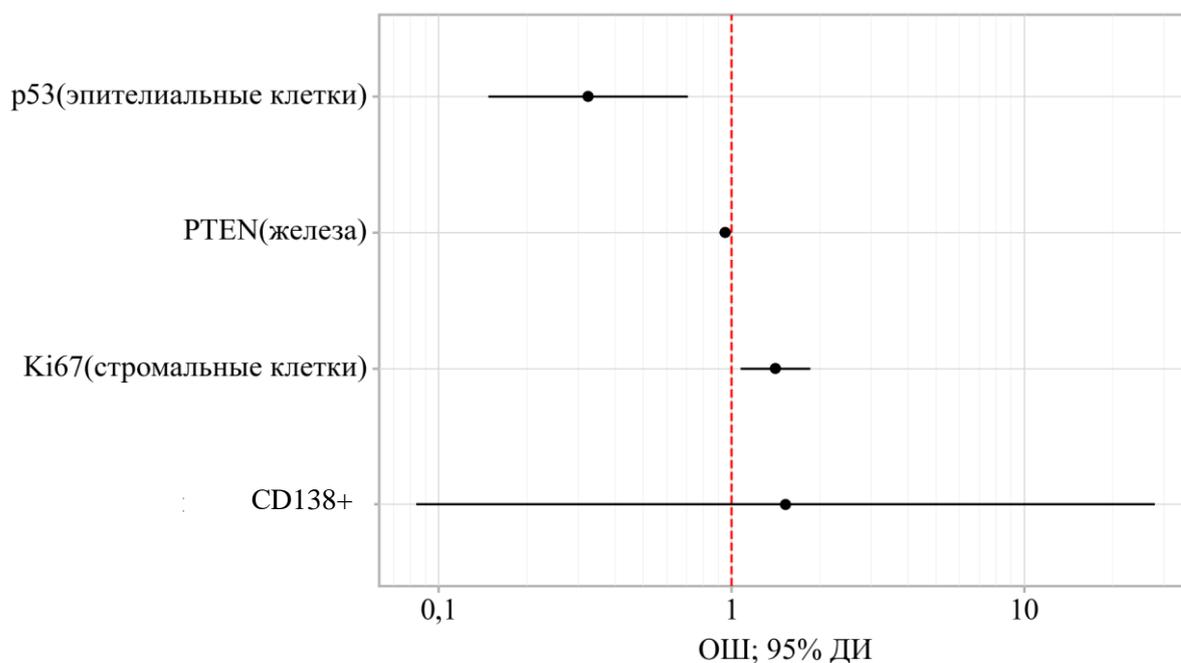


Рисунок 5.1.4 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов

В ходе определения зависимости между риском рецидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста и значениями логистической функции P была построена следующая ROC-кривая.

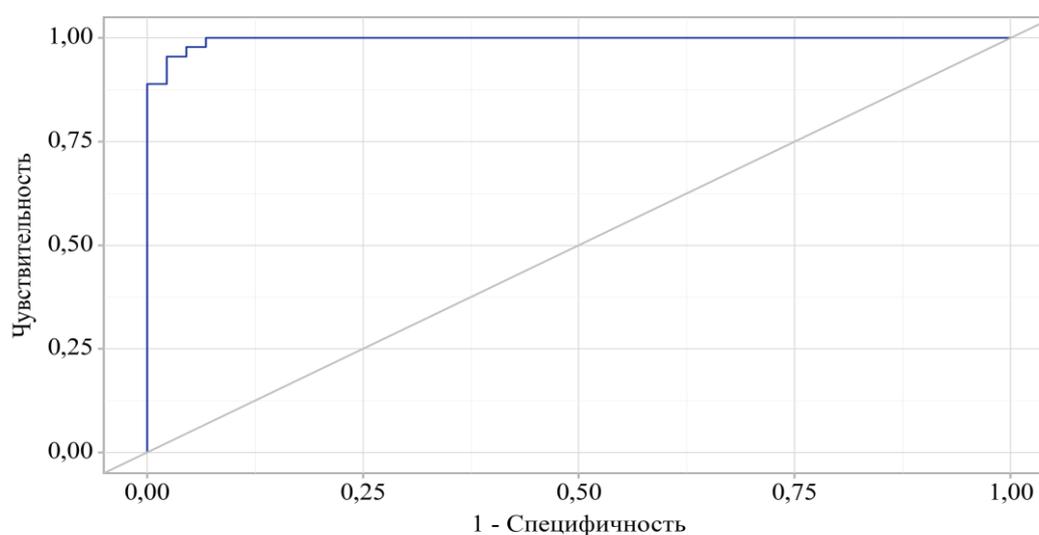


Рисунок 5.1.5 – ROC-кривая, отображающая зависимость между риском рецидивирования ГЭ без атипии и значением логистической функции P

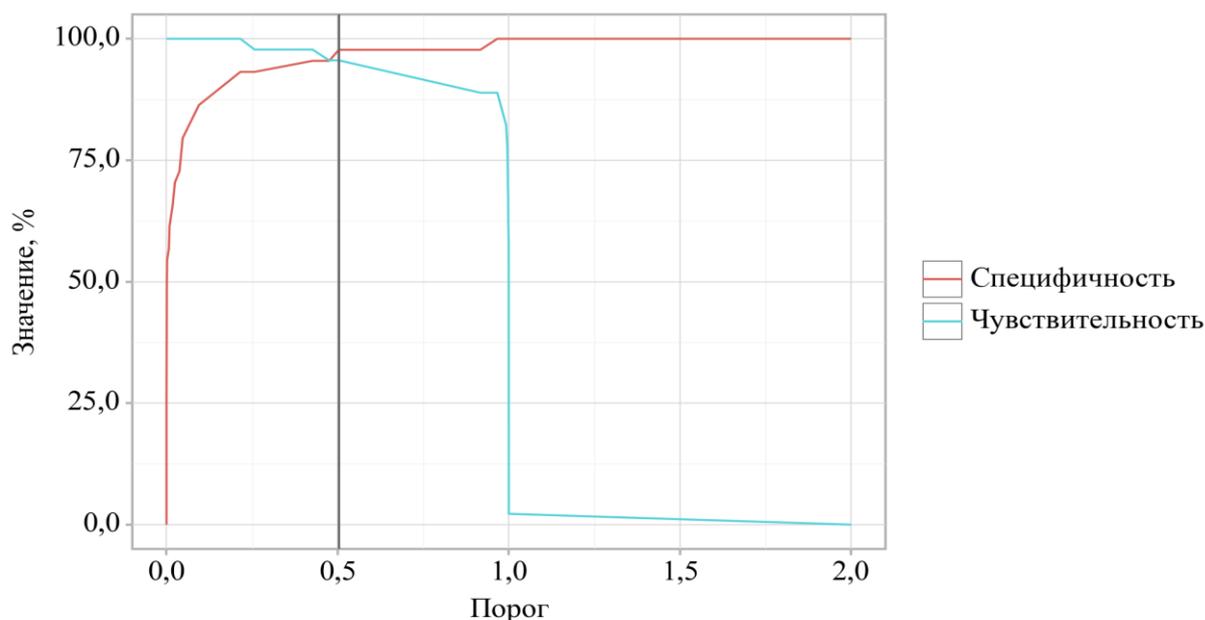


Рисунок 5.1.6 – Показатели чувствительности и специфичности прогностической модели при различных пороговых значениях логистической функции P

В ходе статистического анализа был произведен подсчет показателя площади под ROC-кривой, который составил $0,996 \pm 0,007$ (95% ДИ: 0,983–1,000), при этом построенная аналитическая модель продемонстрировала статистическую значимость ($p < 0,001$).

Также в ходе анализа было выявлено пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, равное 0,503. Риски рецидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста прогнозируются, если показатель логистической функции P равен или превышает данный порог. Также были определены показатели чувствительности и специфичности прогностической модели, которые равны 95,6% и 97,7%, соответственно.

Исходя из вышесказанного, необходимо резюмировать, что использование прогностической Модели 2, основанной на ряде доступных морфологических и иммуногистохимических критериев, позволит с высокой эффективностью

определять персонифицированный риск рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и сформировать верную дальнейшую стратегию ведения пациенток.

Таблица 5.1.6 – Показатели чувствительности и специфичности для пороговых значений логистической функции P

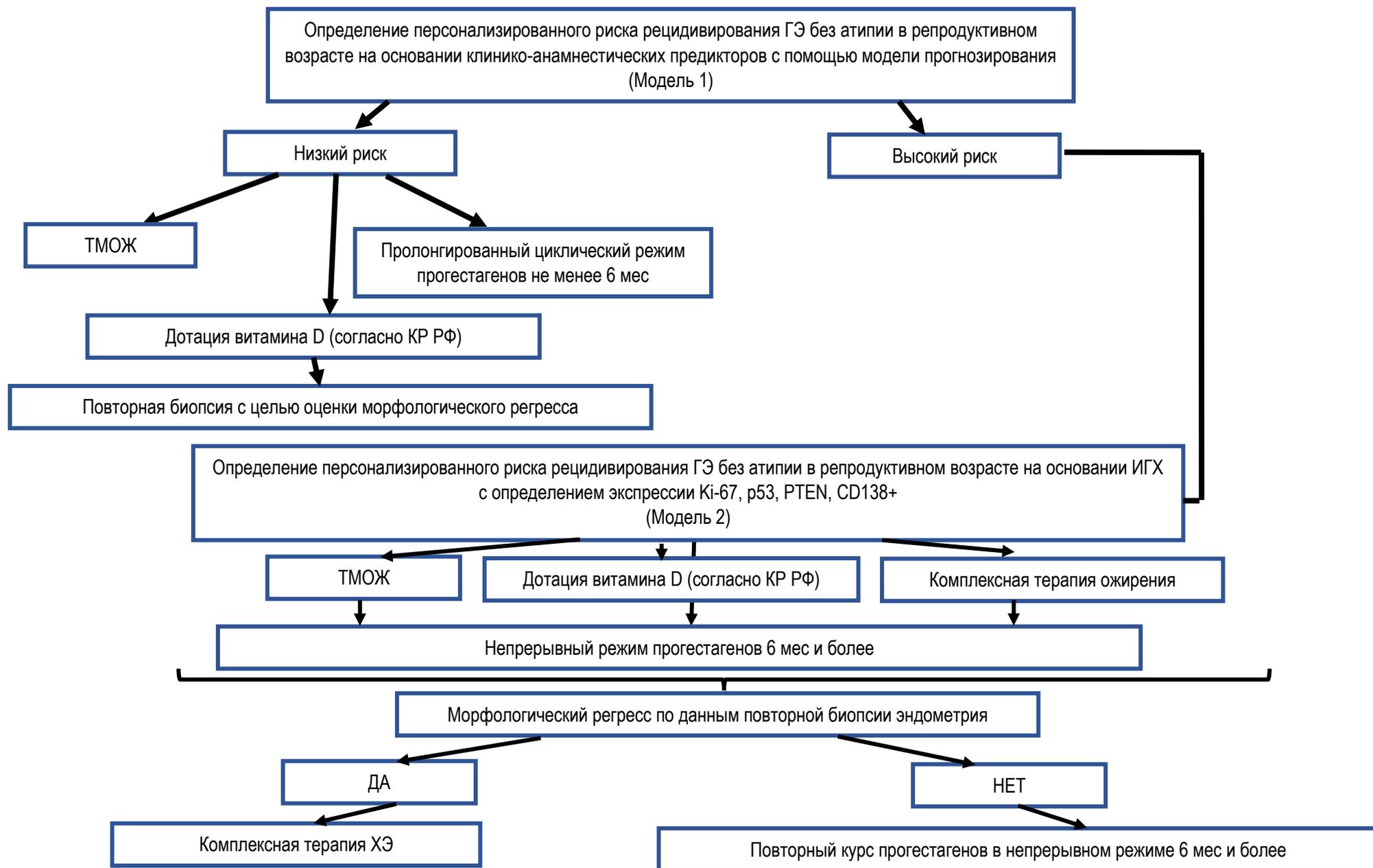
| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 1,000 | 53,3 | 100,0 | 100,0 | 68,2 |
| 1,000 | 57,8 | 100,0 | 100,0 | 70,3 |
| 0,998 | 62,2 | 100,0 | 100,0 | 72,6 |
| 0,998 | 66,7 | 100,0 | 100,0 | 75,0 |
| 0,996 | 77,8 | 100,0 | 100,0 | 81,8 |
| 0,992 | 82,2 | 100,0 | 100,0 | 84,9 |
| 0,966 | 88,9 | 100,0 | 100,0 | 90,0 |
| 0,917 | 88,9 | 97,7 | 97,5 | 89,8 |
| 0,503 | 95,6 | 97,7 | 97,7 | 95,7 |
| 0,475 | 95,6 | 95,5 | 95,5 | 95,6 |
| 0,427 | 97,8 | 95,5 | 95,6 | 97,7 |
| 0,257 | 97,8 | 93,2 | 93,5 | 97,7 |
| 0,216 | 100,0 | 93,2 | 93,6 | 100,0 |
| 0,095 | 100,0 | 86,4 | 88,0 | 100,0 |
| 0,063 | 100,0 | 81,8 | 84,6 | 100,0 |
| 0,047 | 100,0 | 79,5 | 83,0 | 100,0 |
| 0,038 | 100,0 | 72,7 | 78,6 | 100,0 |
| 0,025 | 100,0 | 70,5 | 77,2 | 100,0 |
| 0,018 | 100,0 | 65,9 | 74,6 | 100,0 |
| 0,009 | 100,0 | 61,4 | 72,1 | 100,0 |
| 0,007 | 100,0 | 56,8 | 69,8 | 100,0 |
| 0,002 | 100,0 | 54,5 | 68,8 | 100,0 |
| 0,001 | 100,0 | 50,0 | 66,7 | 100,0 |

5.2 Алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

Анализ результатов, полученных в ходе проведенного исследования, позволил выработать алгоритм, направленный на осуществление дифференциального подхода к тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с верифицированной эндометриальной гиперплазией без атипии с использованием разработанных прогностических моделей, позволяющих определять персонализированный риск рецидивирующего течения заболевания как на основании клинико-анамнестических характеристик пациенток (Модель 1), так и с использованием морфологических и иммуногистохимических критериев (Модель 2).

В основе персонализации подхода к ведению пациенток лежит определение риска (низкого и высокого) рецидивирующего течения ГЭ без атипии. У пациенток с низким риском рецидивирующего течения заболевания в основе терапевтической тактики лежит гормональная терапия, учитывающая возраст пациентки, ее репродуктивные планы и коморбидный статус, а также модификация образа жизни. В случае стратификации пациентки репродуктивного возраста в группу с высоким риском рецидивов ГЭ без атипии также необходимо проведение гормональной терапии и модификации образа жизни (лечение ожирения, коррекция АД) с дополнениями в виде дотации витамина D (по показаниям) и лечения хронического эндометрита (после достижения морфологического регресса).

Рисунок 5.2.1 - Алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте



ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гиперпластические процессы эндометрия занимают стойкую позицию в структуре гинекологических заболеваний. Учитывая современную тенденцию позднего деторождения на более старший репродуктивный возраст, перед нами стоит острый вопрос сохранения фертильности и предотвращение отдаленных последствий [160].

Научно-технологический прогресс позволяет дополнить важные пробелы в знаниях. Гиперплазия эндометрия является дискретным мультифакториальным полигенным заболеванием, который имеет высокий риск малигнизации [31]. Нет единой парадигмы в отношении этиологии, патогенеза, диагностики и менеджмента пациенток, страдающих ГЭ. Опубликованные гайдлайны [1,33,161] помогают врачам выбрать тактику ведения пациенток, однако не достигнут единый консенсус в лечении рецидивирующей эндометриальной гиперплазии, что вызывает постоянный интерес в изучении проблемы и проведении дополнительных исследований.

Фундаментальным аспектом общего состояния здоровья является менструальный цикл начиная от полового созревания до менопаузы. Стоит отметить, ежегодно десятки миллионов женщин во всем мире страдают от нарушений менструального цикла, проявляющееся аномальным маточным кровотечением: обильные менструальные кровотечения (ОМК), межменструальные кровотечения как при регулярном, так и не регулярном МЦ, снижая их качество жизни, социально-экономический и психосоматический статус [51]. Согласно проведенному Голландскому исследованию, около 44% женщин репродуктивного возраста в течение жизни имели проблемы с нарушением менструального цикла [74]. Также в ходе многоцентрового исследования, проведенного в пяти европейских странах, обнаружили, что распространённость ОКМ составляет 27% из них 63% имеют хроническую железодефицитную анемию [66]. ОКМ является распространенной проблемой среди женщин репродуктивного возраста, влияя на их общее благополучие и, по оценкам, затрагивает около 20–50% женщин в какой-то момент их репродуктивной жизни [105,183]. В Шведском

многоцентровом исследовании, которое включало в себя 1547 женщин репродуктивного возраста, выявили, что ОМК ухудшает физическое, социальное, эмоциональное и материальное качество жизни женщины по сравнению с женщинами с нормальным менструальным кровотечением [111]. Необходимо также учесть тот факт, что частота малигнизации ГЭ без атипии по ряду исследований составляет около 5%, однако рецидивирующее ее течение является важным аспектом увеличения неоттрансформации, приводящая к РЭ [55]. Таким образом, важным предиктором снижения распространения РЭ в структуре женского населения является своевременная диагностика и профилактика пролиферативных процессов.

На сегодняшний день медицина продвигается семимильными шагами, внедряя не только новейшие технологии, но и значительно изменяя парадигмы. Идеология, лежащая в основе «5 П», полностью вписывается в современную концепцию медицины. Только персональный подход поможет прецизионно прогнозировать и профилактировать, тем самым вовлечь в этот процесс совместное участие не только врача, но и пациента [26].

Все вышеизложенное позволяет подчеркнуть актуальность выбранной темы и ее приверженность тенденциям современной медицины. Цель этого исследования заключалась в улучшении исходов лечения эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста, в ходе которого уделялось большое внимание решению поставленных задач и определению эффективности у изучаемых пациенток.

Ретроспективный этап исследования, основанный на анализировании первичной медицинской документации женщин с верифицированной ГЭ без атипии с рецидивирующим течением (n=95) и с впервые выявленной гиперплазией эндометрия (n=85), позволил определить данные, сопоставимые по таким клинико-анамнестическим факторам, как гражданский и трудовой статус, соматические заболевания (исключая артериальную гипертензию, ожирение и анемию), менархе, коитархе, методы контрацепции, беременность и исходы, сопутствующие гинекологические заболевания (воспалительные заболевания шейки матки,

эктопия и эктропион, НМТД, эндометриоз), инструментальные данные (УЗИ ОМТ и гистероскопии (исключение множественные микрополипы эндометрия диаметром менее 1 мм). Все вышеперечисленные факторы не влияли на рецидивирующее течение гиперплазии эндометрия без атипии.

В ходе исследования было выявлено, что средний возраст женщин с рецидивирующей ГЭ без атипии составил 44,0 (40,0–47,0) года против 42,0 (33,0–45,0) лет ($p_{1,2}=0,003$). В целом, неатипическая ГЭ чаще наблюдается у пациенток позднего репродуктивного возраста. Согласно исследованию, частота встречаемости ГЭ в позднем репродуктивном периоде составляет 50–80% [13]. С возрастом растет риск генетических и эпигенетических изменений, которые в свою очередь влияют на морфофункциональные изменения эндометрия, повышая риски развития пролиферативных процессов на фоне снижения апоптотического контроля [98].

Курение неблагоприятно воздействует на репродуктивную систему. Аэрозольные ингредиенты сигарет влияют на эпигенетические изменения (метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессию не кодирующей РНК), что возможно непосредственно влияет на пролиферативные процессы в организме, в том числе и эндометрии [93]. В ходе исследования было выявлено, что распространенность курения среди пациенток изучаемой когорты достигала 57,7%, при этом курение электронных сигарет отмечалось в 2 раза чаще (ОШ=2,92; 95% ДИ: 1,53–5,56), что влияло на рецидивирующее течение ГЭ без атипии ($p<0,001$). Отмеченные результаты напрямую соотносятся с данными мета-анализа Faroog S. et al. (2020), согласно которым курение также статистически значимо активировало пролиферативные процессы в эндометрии (ОШ=0,43, 95% ДИ, 0,2–0,9 ($p=0,001$)) [62].

Взаимосвязь между экстрагенитальными заболеваниями и рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии известна давно. Данные, полученные в ходе исследования, продемонстрировали высокую вероятность рецидивирования эндометриальной гиперплазии. Было установлено, что у женщин, с рецидивирующим течением, в 2 раза чаще артериальная гипертензия

встречается в сравнении с впервые выявленной гиперплазией эндометрия (ОШ=3,88; 95% ДИ: 1,85–8,8). Zemlianiy Y. et al. (2023) также выявили высокий риск рецидивирования при наличии у пациенток артериальной гипертензии (ОШ=6,0; ДИ: 1,02-35,27; $p<0,05$) [193]. Биологический механизм, посредством которого гипертензия увеличивает риск рака эндометрия, неясен и может быть связан со старением клеток и ингибированием апоптоза, вызванным хронической гипертензией [194].

По данным глобального анализа, проведенного Phelps N. H. et al. (2024), с 1990 года распространенность ожирения значительно повысилась в 177 странах (89%) для женщин [139]. Распространённость женского ожирения в РФ, согласно World Population Review на 2024 год [82], составляет 31,4%. Ожирение повышает вероятность рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия без атипии среди пациенток репродуктивного возраста. В настоящем исследовании у женщин, изучаемой когорты, в 3 раза чаще встречалось ожирение, по сравнению с пациентками с впервые выявленной гиперплазией эндометрия (ОШ=2,36; 95% ДИ: 1,25–4,45). Ring K. L. et al. (2022) пришли к такому же выводу: ожирение является ключевым фактором риска рецидивирования гиперплазии эндометрия [152]. Патогенетические механизмы влияния ожирения на развитие эндометриальной гиперплазии имеют несколько аспектов: повышение уровня циркулирующих эстрогенов, включая повышенное превращение андростендиона в эстрон в жировых отложениях, снижение циркулирующих глобулинов, связывающих половые гормоны, и увеличение частоты хронической ановуляции [102]. В исследовании "случай-контроль" сравнивали женщин без ожирения и женщин с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) выявили увеличение частоты встречаемости в 4 раза ГЭ без атипии, а с ИМТ 40 кг/м² ГЭ без атипии встречалась в 23 раза чаще [197].

Основным клиническим проявлением гиперплазии эндометрия является АМК: обильные и длительные менструальные кровотечения как при регулярном, так и при нерегулярном цикле. В ходе нашего исследования обильные менструации встречались в 3 раза чаще у пациенток изучаемой когорты (ОШ=2,97; 95% ДИ: 1,34–6,6). Askarova Z. et al. установили, что в 60% случаев в структуре АМК имели

морфологическую картину гиперплазии эндометрия без атипии [32]. В другом исследовании, проведенным Kosevska A. et al., выявили, что в только 26% случаев в структуре аномальных маточных кровотечений отмечается гистологически подтвержденная гиперплазия эндометрия без атипии [92]. В ходе многоцентрового исследования влияния дискомфорта менструальных симптомов на качество жизни среди 42879 женщин было выявлено, что обильные кровотечения часто сопровождаются дисменореей, психологическими расстройствами и усталостью, а также значительно ограничивают повседневную активность женщин в период менструации [122]. Для женщин репродуктивного возраста наличие симптома обильных менструаций является высокопревалентным и основным фактором развития дефицита железа и его наиболее тяжелой формы - железодефицитной анемии. Признано, что эти два клинических состояния не только часто встречаются, но и их взаимосвязь плохо осознается и часто нормализуется обществом, медицинскими работниками. Обильные менструации и дефицит железа, с анемией или без нее, существенное негативное влияние на качество жизни женщин - обильные менструации во время эпизодов кровотечения и дефицит железа ежедневно. Эти сочетанные проблемы неблагоприятно сказываются на жизни женщин репродуктивного возраста. Воздействие на когнитивные функции и связанная с ними абсентеизм и пониженная работоспособность могут оказывать воздействие на все сферы жизни [111,183]. В ходе нашего исследования также отмечается анемия у женщин с рецидивирующим течением (ОШ=2,29; 95% ДИ: 1,15–4,57), в сравнении с впервые диагностированной ГЭ без атипии, что свидетельствует о значительном изменении характера всех процессов организма. Исходя из вышесказанного, необходимо отметить, что обильные менструации могут рассматриваться как потенциальный предиктор неблагоприятного течения эндометриальной гиперплазии эндометрия без атипии в контексте рисков рецидивирования, а также выраженности патологического процесса.

Сочетанные пролиферативные процессы аденомиоз, лейомиома матки, доброкачественная дисплазия молочной железы, гиперпластический процесс

эндометрия характеризуются общностью этиопатогенетических звеньев этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов. По литературным данным, частота сочетаний пролиферативных процессов разнится и составляет 35—85% [27]. Так, в нашем исследовании у пациенток изучаемой когорты в 3 раза чаще встречается диффузный аденомиоз (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,33–9,22) и в 2,5 раза чаще лейомиома матки (ОШ=2,73; 95% ДИ: 1,13–6,55), в сравнении с пациентками репродуктивного возраста с впервые верифицированной эндометриальной гиперплазией без атипии.

Расстройства менструального цикла (хроническая ановуляция) у пациенток обычно связана с постоянным воздействием эстрогенов и дефицитом прогестерона, что приводит к повышенному риску развития гиперплазии эндометрия без атипии [194]. Zhong· X. et al. в ходе исследования выявили, что у 43% пациенток с хронической ановуляцией отмечается развитие гиперплазии эндометрия, и увеличивает риск в 3 раза [199]. В нашем исследовании расстройства менструального цикла отмечалось в 3 раза чаще у пациенток изучаемой когорты (ОШ=2,41; 95% ДИ: 1,27–4,57). Однако стоит отметить, не было установлено взаимосвязи с СПЯ, для которого характерен ановуляторный цикл. Только в 6,23% случаев мы отмечали наличие СПЯ в анамнезе у пациенток с ГЭ без атипии. Согласно исследованию Faroog S. et al. в структуре гинекологических заболеваний пациенток, страдающих СПЯ, гиперплазия эндометрия встречалась у 31,3% [62].

Существует множество данных, указывающих на значительную роль витамина D в регуляции различных аспектов репродуктивной системы и развития заболеваний акушерско-гинекологического профиля. В настоящее время доказано, что витамин D, являясь гормонально-активной молекулой, способен оказывать влияние на различные сферы женской репродуктивной системы, включая процесс овуляции, функциональное состояние эндометрия, а также сохранение чувствительности этих структур к эндокринным изменениям [176]. В нашем исследовании снижение уровня витамина D отмечалась у 80% пациенток изучаемой когорты, что указывает на 3-кратное увеличение рецидивов у пациенток с гиповитаминозом D (ОШ=13,46; 95% ДИ: 5,32–34,06). Tabassi Z. et al. в своем

исследовании доказали влияние витамина D на разные патогенетические структуры развития гиперпластических процессов. Так, согласно этому исследованию, отмечается благотворное влияние на метаболизм глюкозы, концентрацию СРБ в сыворотке и общей антиоксидантной способности плазмы в плазме [176]. Badary D. M. et al. выявили увеличение экспрессии рецепторов витамина D у 17,8% пациенток с гиперплазией эндометрия [35]. Казачков Е. Л. и др. отмечает очаговую экспрессию VDR у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии с рецидивирующим характером ($p < 0,05$) [4]. Таким образом, снижение концентрации в сыворотке крови 25(OH)D способствует снижению антипролиферативного эффекта витамина D в организме, в том числе и в эндометрии.

Высокая частота хирургических абортот отмечается у 50,5% пациенток изучаемой когорты и свидетельствует о наличии внутриматочных оперативных вмешательствах, которые могут способствовать воспалительному процессу эндометрия, который в свою очередь в совокупности с другими факторами активизирует пролиферативные процессы эндометрия, в том числе и эндометриальную гиперплазию. Так, при гистероскопическом исследовании отмечаются признаки хронического воспаления (множественные микрополипы эндометрия диаметром менее 1 мм (ОШ 3,0; 95% ДИ: 1,13–7,92), и в 2 раза чаще встречаются у пациенток с рецидивом ГЭ без атипии. Доказано, что ятрогенная травматизация эндометрия путем кюретажа стенок слизистой полости матки становится причиной хронического эндометрита, что в дальнейшем может привести к рецидивированию ГЭ без атипии [173]. Исходя из вышесказанного, необходимо резюмировать, что лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки у пациенток с эндометриальной гиперплазией ГЭ является важным фактором риска развития рецидивирующего течения ГЭ в сочетании с ХЭ, что приводит к формированию стойкой циркуляции пролиферативных процессов в эндометрии.

Важно отметить, золотым стандартом диагностики ХЭ является иммуногистохимическое определение экспрессии маркера CD138 в биоптатах

эндометрия. Стоит также отметить, на данный момент патоморфологическая и иммуногистохимическая диагностика ХЭ не имеет единого консенсуса [112]. По данным исследования, проведенного Hirata K. et al. (2021), верификация хронического эндометрита осуществляется при обнаружении как минимум одной CD138-положительной клетки в 10 полях зрения [79]. В нашей работе мы также определяли экспрессию маркера CD138 в клетках эндометрия. Частота встречаемости морфологически верифицированного ХЭ у пациенток изучаемой когорты составила 46%. В исследовании Orishchak I. K. et al. ХЭ при эндометриальной гиперплазии без атипии встречали в 77,5% случаев [131]. Роль ХЭ в развитии гиперпластического процесса эндометрия доказана во многих исследованиях. Так, Di Pietro et al. (2020) выявили изменения экспрессии некоторых генов, отвечающих за пролиферативные, апоптотические процессы в эндометрии: повышенная экспрессия генов белка 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP1), BCL2 и BCL2-ассоциированного белка X (BAX), в то время как подавленную экспрессию генов IL11, хемокин (CC MOTIF), лиганд 4 (CCL4), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и CASP8. Эти измененные экспрессии генов объясняют наличие гиперпластических поражений эндометрия [146]. Хотелось бы также отметить отсутствие единого мнения в лечении ХЭ [112]. Во многих исследованиях подтверждается эффективность лечения ХЭ антибактериальными препаратами [90], однако существует и контраверсионные мнения [46,146].

В ходе определения экспрессии рецепторных структур, включающих ER и PR в железистом и стромальном компартаментах эндометрия, как у пациенток с рецидивирующим течением ГЭ без атипии, так и с впервые выявленной ГЭ без атипии, не были выявлены статистически значимые различия между изучаемыми группами. При этом в ходе сравнения полученных результатов с референсными значениями установлены достоверные изменения. Достоверными отличиями когорты пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии репродуктивного возраста, в сравнении с условно здоровыми женщинами, следует считать более высокую стромальную экспрессию эстрогеновых рецепторов (ER) ($p < 0,001$) и

низкую экспрессию прогестероновых рецепторов (PR) стромы ($p < 0,001$), что свидетельствует о локальной гиперэстрогении, приводящая к пролиферативным изменениям эндометрия, и о снижении влияния прогестерона, подавляющий действие эстрогена.

Большинство исследований фокусировались на изучении стероидных рецепторов, в частности рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) и их изоформ. Исследование, проведенное группой ученых во главе с Gibson D.A., выявило увеличение экспрессии ER при гиперпластических изменениях без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием [70]. Однако в исследовании проведенном Singh A. et al., не обнаружили изменения экспрессии ER между ГЭ без атипии и эндометрии в фазу секреции [166]. И Sletten E.T. и соавторами, также не подтвердили связи между уровнем экспрессии эстрогена и рецидивом гиперпластических изменений в эндометрии [169].

Прогестерон – гормон, отвечающий за снижение активности пролиферативных процессов, вызванных эстрогеном. Так, в ходе нашего исследования отмечается низкая экспрессия PR в строме у пациенток с ГЭ без атипии, что также подтверждается в исследовании, проведенном Singh A. et al. (2024) [166]. Также они выявили, что чем ниже экспрессия PR, тем выше вероятность злокачественных трансформаций ГЭ и развития РЭ. Однако в исследованиях Sletten E.T. и коллег [169] и Travaglino A. et al. [179,180] отмечается снижение экспрессия PR в строме и железах как предиктор рецидивирующего течения ГЭ без атипии: низкая стромальная PR и высокая экспрессия PR в железах. Таким образом, верифицированные нарушения в стероидной рецепции при гиперплазии эндометрия без атипии, может являться потенциальной причиной рецидивирующего течения ГЭ без атипии.

Гиперплазия эндометрия – заболевание, которое характеризуется нарушением пролиферативных и апоптотических процессов в эндометрии на фоне относительной локальной гиперэстрогении и снижении прогестероновой активности. Так, при изучении маркеров пролиферации нами было отмечено изменения их экспрессии. Одним из таких маркеров является Ki-67. При сравнении

данного маркера у пациенток изучаемой когорты была обнаружена значительная связь с рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии ($p < 0,001$). В настоящее время единого консенсуса в контексте экспрессии пролиферативного маркера Ki-67 не достигнуто: S. Daud и коллеги отмечают низкие показатели экспрессии данного маркера при гиперплазии эндометрия [52]; М.Р. Думановская и соавторы не обнаружили различий в экспрессии Ki-67 при гиперплазии эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием [2]; в то время как И.М. Ордянец и соавторы определили повышенное содержание маркера Ki-67 при гиперплазии эндометрия [18]. Хасхачих Д. А. и соавторы в своем исследовании обнаружили взаимосвязь повышенной экспрессии Ki-67 и рецидивирующего течения ГЭ без атипии [23]. Также в работе Казачковой Э.А., Ki-67 является предиктором гиперпластических процессов эндометрия, которая вошла в прогностическую модель для стратификации рисков рецидивирования [5].

В процессе обновления эндометрия во время менструации, где происходит частичное отторжение и восстановление тканей, апоптоз (программируемая гибель клеток) играет важную роль [179]. Одним из важных маркеров апоптоза является bcl-2, который позволяет судить о пролиферативных процессах. Стоит отметить, что характер экспрессии bcl-2 зависит от разных факторов, в том числе и от выраженности пролиферативного процесса. Уровень экспрессии Bcl-2 существенно выше при неатипичных гиперплазиях по сравнению с атипичными формами [171]. В ходе нашего исследования, отмечается увеличение экспрессии Bcl-2 в изучаемой когорте в 2 раза ($p < 0,001$). В исследовании Казачковой Э.А. и соавторов, отмечается также положительная экспрессия Bcl-2 в гиперпластическом эндометрии без атипии с рецидивирующим течением [5].

PTEN является опухоле-супрессорным геном, кодирующим липидную фосфатазу, функции которой заключаются в том, чтобы обеспечивать нормальное течение процессов клеточного апоптоза. Мутации в гене PTEN признаны как важный фактор в развитии рака эндометрия [171]. Однако в отношении прогнозирования рецидива гиперпластических изменений эндометрия и экспрессии PTEN, исследования Slettenn E.T. и коллег не выявили связи [169]. В

нашем исследовании отмечается снижение экспрессии PTEN в железе эндометриальных клеток в 1,3 раза у пациенток изучаемой когорты ($p < 0,001$).

Проапоптотический белок p53 контролирует механизмы апоптоза и является белком-супрессором пролиферативных процессов, который активизирует программируемую гибель поврежденной клетки до начала ее деления или остановит непосредственно само деление до устранения повреждения. Маркеры p53, хотя и малоизученные, согласно литературным данным, демонстрируют положительные результаты в прогнозировании гиперпластических изменений эндометрия [170,171]. В ходе нашего исследования отмечается снижение экспрессии p53 в эпителиальных клетках в 2 раза в когорте пациенток с рецидивирующим течением неатипической ГЭ. Это свидетельствует о персистенции пролиферативных и апоптотических нарушений у пациенток с рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии.

В ходе исследования проведено генетическое исследование. Фокус внимания был направлен на гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Гены *RAS* – семейство белков, участвующие в регуляции передачи молекулярных сигналов внутри клетки. Основная функция состоит в регуляции клеточного деления. Мутации приводят их к постоянной активности, что может стать причиной пролиферативных и канцерогенных процессов эндометрия. Однако в ходе нашего исследования мутации со стороны генов *RAS* обнаружены не были, что не имело статистического значения. Основываясь на имеющихся данных, мы предполагаем, что скрининг мутаций *KRAS* у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия может предоставить важную информацию для стратификации прогноза и дальнейшего предоставления персонализированных вариантов лечения. По имеющимся данным, распространенность мутаций *KRAS* при гиперплазии эндометрия достигает 3% [179,164]. Sun H. et al. также не выявили связь рецидивирования при ГЭ без атипии, но отметили, что при обнаружении мутации данного гена отмечается неоттрансформация эндометрия с прогрессией в РЭ [175].

Ген *BRAF* участвует в регуляции деления клеток за счет активации специфического сигнального пути. Мутации в гене *BRAF* приводят к

неконтролируемым процессам пролиферации за счет стимулирования клеточного роста и уклонения апоптоза и к неопластическим трансформациям. При генетическом исследовании данного гена мутации обнаружены не были, что не имело статистического значения. Jalaefar A. et al. в своем исследовании выявили, что в одном из девяти случаев гиперплазии эндометрия была мутация *BRAF* [200].

В настоящее время, согласно данным международных исследований, определена вероятность рецидивов эндометриальной гиперплазии без атипии среди пациенток с предшествующей гормональной терапией гестагенами, которая варьирует от 13,7% до 41% [169]. При этом одним из наиболее важных факторов, определяющих дальнейший прогноз, является длительность гормональной терапии, которая, согласно имеющимся данным, должна составлять не менее 6 месяцев. Также важно отметить, что длительность терапии напрямую коррелирует со снижением рисков рецидивирующего течения заболевания [70]. Немаловажно учитывать возможные изменения стероидно-рецепторных паттернов эндометрия у пациенток с предшествующей медикаментозной терапией эндометриальной гиперплазии без атипии, которые могут сказываться на оценке риска рецидива заболевания. В этой связи необходимо обратить особое внимание и при необходимости увеличить молекулярно-диагностический спектр оценки экспрессии изоформ PR-рецепторов образцов ткани, взятых до начала терапии [70]. В нашем исследовании также отмечается увеличение частоты рецидивирования у пациенток, отказавшихся от приема медикаментозной терапии, принимавших гестагены в циклическом режиме или в случае длительности терапии менее 6 месяцев. Включение данных критериев в рутинную иммуногистохимическую оценку эндометрия на диагностическом этапе до начала лечения позволит эффективно стратифицировать пациенток по группам риска рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии эндометрия без атипии и определить необходимую длительность медикаментозного лечения

Оценка и обобщение полученных в ходе исследования результатов позволили разработать прогностическую модель, позволяющую эффективно стратифицировать пациенток в зависимости от риска рецидивирующего течения

ГЭ без атипии, что поможет определить верную тактику ведения пациенток. В результате были разработаны эффективные инструменты определения индивидуального риска реидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии с использованием клиничко-anamнестических (Модель 1), а также морфологических и иммуногистохимических предикторов (Модель 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям, гиперплазия эндометрия является дискретным мультифакториальным полигенным заболеванием с синдромальным характером и высоким риском злокачественной трансформации. В основе клинического ведения пациенток с верифицированной ГЭ лежат своевременная диагностика и адекватное персонифицированное лечение. Диагностический этап является определяющим в контексте дальнейшей тактики ведения пациенток данной когорты и должен основываться на корректной и подробной морфологической и иммуногистохимической оценке образцов эндометрия. Адекватная и выверенная стратегия ведения пациенток с ГЭ определяет высокую частоту регресса заболевания и способствует снижению вероятности развития осложнений. У молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию, консервативная терапия прогестинами предпочтительна. Однако наличие клеточной атипии определяет высокую вероятность персистенции, рецидивирования и прогрессирования пролиферативных процессов, в связи с чем необходимо более пристальное наблюдение за пациентками и своевременное решение вопроса о хирургическом лечении. Безусловно, в контексте ГЭ без атипии оперативное вмешательство - не единственный метод лечения, поскольку данная форма эндометриальной гиперплазии хорошо поддается медикаментозной терапии. Консервативная тактика ведения должны быть предложена молодым пациенткам, планирующим реализацию репродуктивной функции, а также женщинам более старшего возраста, имеющим противопоказания к хирургическому лечению. Наиболее оправданной с точки зрения патогенеза

болезни и соблюдения принципов онкологической настороженности сегодня по праву является терапия прогестагенами. Для женщин, реализовавших свою репродуктивную функцию, при наличии клеточной атипии пангистерэктомия служит надежным способом сохранения жизни и улучшения ее качества.

В ходе исследования были выявлены ключевые предикторы (клинико-анамнестические, лабораторные, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические) рецидивирования эндометриальной гиперплазии без атипии среди пациенток репродуктивного возраста. Расширены представления о патогенезе развития рецидива у пациенток, страдающих ГЭ без атипии, в основе которого лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоза, а также изменение локального иммунного ответа в эндометрии. На основании морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований были выявлены как морфофункциональные особенности и предикторы рецидивирующего течения.

Разработан и предложен для практического пользования алгоритм персонализированного подхода ведения пациенток с эндометриальной гиперплазией без атипии, который позволяет провести риск-ориентированную стратификацию пациенток с ГЭ без атипии в зависимости от вероятности рецидивирующего течения заболевания, что в дальнейшем может позволить определить необходимость более подробного диагностического анализа и поможет скорректировать тактику последующего ведения пациенток.

На основании полученных результатов могут быть сформулированы 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: уровень 25(ОН)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 результаты позволили сформировать **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-anamнестических 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(OH)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 ГЭс атипией и без таковой.

Список сокращений

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АМК – аномальное маточное кровотечение

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИПФР – инсулиноподобного фактора роста

ИФА – иммуноферментативный анализ

ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста

ИЭН – интраэпителиальная эндометриальная неоплазия

КОК – комбинированный оральные контрацептив

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система

МС – метаболический синдром

ОШ – отношение шансов

ПСИФР – протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста

РЭ – рак эндометрия

СД – сахарный диабет

СПЯ – синдром поликистозных яичников

TФP-β – трансформирующий фактор роста

ФНО-α – фактор некроза опухоли

ЭФР – эпидермальный фактор роста

25(OH)D – 25-гидроксикальциферол

ACOG – Американский колледж акушеров и гинекологов

Bcl-2 – В-клеточная лимфома 2

ER – эстрогеновые рецепторы

PR – прогестероновые рецепторы

PTEN – гомолог фосфатазы и тензина

RCOG – Королевский колледж акушеров и гинекологов

SOGC – Общество акушеров и гинекологов Канады

VDR – рецепторы к витамину D

Список литературы

1. Давыдов, А.И. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов / А.И. Давыдов, Н.Х. Новрузова, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 11-24.
2. Думановская, М.Р. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, А.В. Асатулова, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 3. – С. 40-44.
3. Зиядова, Э.Р. Сахарный диабет и его связь с гиперплазией эндометрия в пери-и постменопаузальном периоде / Э.Р. Зиядова, А.М. Мокану // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития. – 2023. – С. 11-13.
4. Казачков, Е.Л. Гиперплазия эндометрия, ассоциированная с хроническим эндометритом: особенности экспрессии Ki-67, p16ink4a и рецепторов к витамину D (VDR) / Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 173. – № 5.
5. Казачкова, Э.А. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клиничко-морфологические особенности / Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т.186. – № 3.
6. Каприна, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с.
7. Карапетян О.В. Состояние локальных маркеров воспаления и апоптоза в эндометрии при гиперплазиях различной степени тяжести / О.В. Карапетян, И.И. Фомочкина, Е.Ю. Зяблицкая [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – №. 3. – С. 342-347.
8. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек // М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М. – 2011.

9. Кишкина, А.Ю. Структурные особенности метаболического синдрома: клиничко-эпидемиологические аспекты. Взаимосвязь с пролиферативными процессами и раком эндометрия / А.Ю. Кишкина, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – №. 4. – С. 488-497.
10. Корсак, В.С. Регистр ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека. Отчет за 2019 год / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина. – Санкт-Петербург: Российская Ассоциация Репродукции Человека, 2021. – 54 с.
11. Лызикова, Ю.А. Клиничко-анамнестическая характеристика пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и оценка экспрессии лептина / Ю.А. Лызикова, М.В. Смирнова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23. – №. 1. – С. 34-39.
12. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. – Москва, [б.и.], 2021. – 45 с.
13. Нажмутдинова, Д. К. Проблема гиперпластических процессов эндо-миометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Пути решения. / Н.Н. Абдуллаева, С.А. Блинова, К.Э. Рахманов [и др.] // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 1.1, №126. – С. 206-210.
14. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Дефицит витамина D». – Москва, [б.и.], 2021. – 75 с.
15. Оразов, М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2016. – Т. 13. – №. 3. – С. 46-58.
16. Оразов, М.Р. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, С.В. Волкова [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 3. – С. 15-20.
17. Оразов, М.Р. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, С.Э. Аракелов [и др.] // Трудный пациент.- Т. 17.- № 5.- 2019.
18. Ордянц, И.М. и др. Ценность иммуногистохимического исследования рецепторного статуса эндометрия в идентификации ГПЭ в различные возрастные

периоды жизни женщины / И.М. Ордиянц, Е.В. Дмитриева, А.А. Куулар [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016. – №. Спецвыпуск. – С. 129-130.

19. Радзинский, В.Е. и др. Очерки по эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавт.; под ред. В.Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала StatusPresens, 2023. – 672с.

20. Свирид, Е.В. Структура патологии эндометрия по данным патологоанатомического отделения за I квартал 2019 г. / Е.В. Свирид, О.О. Кулак // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 21. – №. 1. – С. 84–85.

21. Собивчак, М.С. Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности / М.С. Собивчак, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 89-99.

22. Сулима, А.Н. Гистероскопическая и морфологическая оценка внутриматочной патологии в разные возрастные периоды / А.Н. Сулима, И.О. Колесникова, А.А. Давыдова, М.А. Кривенцов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 51–58.

23. Хасхачих, Д.А. Factors of resistance to progestin therapy in endometrial hyperplasia in women / Д.А. Хасхачих, В.О. Потапов, О.В. Пославська // Morphologia. – 2023. – Т. 17. – №. 1. – С. 56-62.

24. Хачатрян, А.С. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с гиперплазией эндометрия / А.С. Хачатрян, Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, С.Н. Казанцев [и др.] // Гинекология. – 2024. – Т. 26. – №. 1. – С. 11-15.

25. Шахзадова, А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.О. Шахзадова, В.В. Старинский, И.В. Лисичникова // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22. – №. 5. – С. 5-13.

26. Щербо, С. Н. Медицина 5П: прецизионная медицина / С.Н. Щербо, Д.С. Щербо // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 4. – №. 18. – С. 5-10.

27. Щукина, Н.А. Современные подходы к медикаментозному лечению пациенток с сочетанными пролиферативными заболеваниями матки / Н.А. Щукина,

С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – №. 6. – С. 102-108.

28. ACOG. Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 13: Hysteroscopy / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Т.131. – №5. – С. 151-156.

29. Al-Sabbagh, M. Mechanisms of endometrial progesterone resistance / M. Al-Sabbagh, E.W.F. Lam, J.J. Brosens // Molecular and cellular endocrinology. – 2012. – Т. 358. – №. 2. – С. 208-215.

30. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society. – URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html> (дата обращения 20.08.2023).

31. An, H. Pregnancy outcomes in infertile patients with endometrial hyperplasia with or without atypia undergoing in vitro fertilization: the early-follicular long protocol is superior to midluteal long protocol / H. An, T. Li, K. Huang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Т. 15. – С. 1314432.

32. Askarova, Z. Morphological structure of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding / Z. Askarova, A. Rakhimova, Z. Shopulotova // Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №. D12. – С. 699-702.

33. Auclair, M.H. Guideline no. 390-classification and management of endometrial hyperplasia / M.H. Auclair, P.J. Yong, S. Salvador [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology Canada. – 2019. – Т. 41. – №. 12. – С. 1789-1800.

34. Aune, D. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies / D. Aune, A. Sen, L.J. Vatten // Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 44808.

35. Badary, D.M. Vitamin D receptor and cellular retinol-binding protein-1 immunohistochemical expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: Possible diagnostic and therapeutic implications / D.M. Badary, H. Abou-Taleb // Annals of Diagnostic Pathology. – 2020. – Т. 48. – С. 151569.

36. Baker-Rand, H. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment / H. Baker-Rand, S.J. Kitson // *Cancers*. – 2024. – T. 16. – №. 5. – C. 1028.
37. Bizzarri, M. Myo-inositol and D-chiro-inositol as modulators of ovary steroidogenesis: A narrative review / M. Bizzarri, N. Monti, A. Piombarolo, A. Angeloni, R. Verna // *Nutrients*. – 2023. – T. 15. – №. 8. – C. 1875.
38. Blair, E.M. Endometrial Hyperplasia: a Clinical Entity / E.M. Blair // *Canadian Medical Association Journal*. – 1936. – T. 35. – №. 6. – C. 603.
39. Bovicelli, A. Conservative treatment of early endometrial cancer / A. Bovicelli, G. D'Andrilli, A. Giordano, P. De Iaco // *Journal of cellular physiology*. – 2013. – T. 228. – №. 6. – C. 1154-1158.
40. Brun, J.L. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / J.L. Brun, G. Plu-Bureau, C. Huchon [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2023.
41. Burney, R.O. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R.O. Burney, S. Talbi, A.E. Hamilton [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – T. 148. – №. 8. – C. 3814-3826.
42. Centini, G. Modern operative hysteroscopy / G. Centini, L. Troia, L. Lazzeri, F. Petraglia, S. Luisi // *Minerva Ginecologica*. – 2016. – T. 68. – №. 2. – C. 126-132.
43. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J.J. Kim, D.M. Benbrook, A. Dwivedi, R. Rai // *Journal of gynecologic oncology*. – 2016. – T. 27. – №. 1.
44. Chen, H. Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: updates and future directions / H. Chen, A.L. Strickland, D.H. Castrillon // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – WB Saunders, 2022. – T. 39. – №. 3. – C. 137-147.
45. Cho, H.W. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study / H.W. Cho, Y.T. Ouh, K.M. Lee [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – T. 14. – №. 3. – C. e0214600.

46. Cicinelli, E. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study / E. Cicinelli, L. Resta, V. Loizzi [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2021. – T. 115. – №. 6. – C. 1541-1548.
47. Coelingh Bennink, H.J. Health benefits of combined oral contraceptives—a narrative review / H.J. Coelingh Bennink, F.A. van Gennip, M.G. Gerrits [et al.] // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. – 2024. – C. 1-13.
48. Cong, Q. Histopathology of women with non-uniform endometrial echogenicity and risk factors for atypical endometrial hyperplasia and carcinoma / Q. Cong, L. Luo, Z. Fu [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2021. – T. 13. – №. 5. – C. 4500.
49. Contreras, N.A. Fertility-sparing approaches in atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients: current evidence and future directions / N.A. Contreras, J. Sabadell, P. Verdaguer [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – T. 23. – №. 5. – C. 2531.
50. Cree I.A. Revising the WHO classification: female genital tract tumours / I.A. Cree, V.A. White, B.I. Indave, D. Lokuhetty // *Histopathology*. – 2020. – T. 76. – №. 1. – C. 151-156.
51. Critchley, H.O. Menstruation: science and society / H.O. Critchley, E. Babayev, S.E. Bulun [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2020. – T. 223. – №. 5. – C. 624-664.
52. Daud, S. Endometrial hyperplasia—the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S.S. Jalil, M. Griffin, A.A. Ewies // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – T. 159. – №. 1. – C. 172-175.
53. De Rocco S. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / S. De Rocco, D. Buca, L. Oronzii [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2022. – T. 273. – C. 90-97.
54. Dijkhuizen, F.P.H. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis / F.P.H.

Dijkhuizen, B.W. Mol, H.A. Brölmann, A.P.M. Heintz // *Cancer*. – 2000. – T. 89. – №. 8. – C. 1765-1772.

55. Doherty, M.T. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / M.T. Doherty, O.B. Sanni, H.G. Coleman [et al.] // *PloS one*. – 2020. – T. 15. – №. 4. – C. e0232231.

56. Dvorak, O. DNA methylation of selected tumor suppressor genes in endometrial hyperplasia / O. Dvorak, M. Ndukwe, M. Slavickova, J. Laco, J. Spacek // *Biomedical Papers*. – 2024. – T. 168. – №. 1. – C. 68-73.

57. El Behery, M.M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia / M.M. El Behery, H.S. Saleh, M.A. Ibrahiem [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2015. – T. 22. – №. 3. – C. 329-334.

58. Emarh, M. Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2-year observational study / M. Emarh // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2015. – T. 292. – C. 1339-1343.

59. Emons, G. New WHO classification of endometrial hyperplasias / G. Emons, M.W. Beckmann, D. Schmidt [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2015. – T. 75. – №. 02. – C. 135-136.

60. Erdem, B. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Aşıcıoğlu, N. A. Seyhan [et al.] // *International journal of surgery*. – 2018. – T. 53. – C. 350-353.

61. Escobar-Morreale, H.F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment / H.F. Escobar-Morreale // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – T. 14. – №. 5. – C. 270-284.

62. Farooq, S. Endometrial Hyperplasia in Polycystic Ovarian Syndrome Patients Having Raised Endometrial Thickness / S. Farooq, F.N. Memon, F.A. Khan [et al.] // *Annals of Punjab Medical College*. – 2020. – T. 14. – №. 2. – C. 183-186.

63. Feldman, D. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression / D. Feldman, A.V. Krishnan, S. Swami, E. Giovannucci, B.J. Feldman // *Nature reviews cancer*. – 2014. – T. 14. – №. 5. – C. 342-357.
64. Fernandez, H. Post-curettage and aspiration synechia: is there value in an anti-adhesion agent? / H. Fernandez, J.L. Benifla, X. Fritel, C. Fallet // *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. – 2012. – T. 41. – №. 2 Suppl 1. – C. H8-12.
65. Fielder, S. Obesity and menstrual disorders / S. Fielder, M. Nickkho-Amiry, M.W. Seif // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2023. – C. 102343.
66. Fraser, I.S. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey / I.S. Fraser, D. Mansour, C. Breyman [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2015. – T. 128. – №. 3. – C. 196-200.
67. Furness, S. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia / S. Furness, H. Roberts, J. Marjoribanks [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2004. – № 3.
68. Gambioli, R. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice / R. Gambioli, G. Forte, C. Aragona [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2021. – T. 25. – №. 1. – C. 438-446.
69. Gellersen, B. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure / B. Gellersen, J.J. Brosens // *Endocrine reviews*. – 2014. – T. 35. – №. 6. – C. 851-905.
70. Gibson, D.A. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues—a role for estrogen receptors and estrogen related receptors / D.A. Gibson, P.T.K. Saunders // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2012. – T. 348. – №. 2. – C. 361-372.
71. Gupta, J. K. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia: A UK National Audit of Adherence to National Guidance 2012-20 / J.K. Gupta, I. Henderson, N. Black [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2024. – T. 21. – №. 2. – C. 1-18.
72. Hannemann, M.M. Endometrial hyperplasia: a clinician's review / M.M.

Hannemann, H.M. Alexander, N.J. Cope, N. Acheson // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. – 2010. – T. 20. – №. 4. – C. 116-120.

73. Hashim, H.A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials / H.A. Hashim, E. Ghayaty, M. El Rakhawy // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – T. 213. – №. 4. – C. 469-478.

74. Hazelwood, E. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis / E. Hazelwood, E. Sanderson, V.Y. Tan [et al.] // *BMC medicine*. – 2022. – T. 20. – №. 1. – C. 125.

75. He, Y. Oncologic and obstetrical outcomes after fertility-preserving retreatment in patients with recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer / Y. He, Y. Wang, R. Zhou, J. Wang // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – T. 30. – №. 12.

76. Henderson, I. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia: A UK national audit of adherence to national guidance 2012–2020 / I. Henderson, N. Black, H. Khattak [et al.] // *PLoS medicine*. – 2024. – T. 21. – №. 2. – C. e1004346.

77. Heremans, R. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3) / R. Heremans, T. Van Den Bosch, L. Valentin [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – T. 60. – №. 2. – C. 243-255.

78. Hermann, C. Endometrial Hyperplasia / C. Hermann, K. Williams, E.M. Ko [et al.] // *Handbook of Gynecology*. – Cham: Springer International Publishing. – 2023. – C. 1029-1047.

79. Hirata K., Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome / K. Hirata, F. Kimura, A. Nakamura [et al.] – Text : electronic // *BMC Women's Health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 94.

80. Houshdaran, S. Aberrant endometrial DNA methylome and associated gene expression in women with endometriosis / S. Houshdaran, C.R. Nezhat, K.C. Vo [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2016. – T. 95. – №. 5. – C. 93, 1-16.

81. Houshdaran, S. Steroid hormones regulate genome-wide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked aberrancies in endometriosis / S. Houshdaran, A.B. Oke, J.C. Fung [et al.] // *PLoS genetics*. – 2020. – Т. 16. – №. 6. – С. e1008601.
82. URL: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country> (дата обращения 21.02.2024).
83. Hu, M. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome / M. Hu, J. Li, Y. Zhang [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2018. – Т. 10. – №. 8. – С. 2696.
84. Höhn, A.K. 2020 WHO classification of female genital tumors / A.K. Höhn, C.E. Brambs, G.G.R. Hiller [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2021. – Т. 81. – №. 10. – С. 1145-1153.
85. International Agency for Research on Cancer. URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int> (дата обращения 15.11.2023).
86. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years / M.L. Iversen, M. Dueholm // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2018. – Т. 222. – С. 171-175.
87. Jalaefar, A. Evaluation of Ki-67 staining index and BRAF mutation in women diagnosed with advanced endometriosis / A. Jalaefar, B. Eslami, M. Bahar [et al.] // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. – 2023. – Т. 15. – №. 1. – С. 12-17.
88. Kao, L.C. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility / L.C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac // *Endocrinology*. – 2003. – Т. 144. – №. 7. – С. 2870-2881.
89. Kapetanios, V. Correlation between hysteroscopic features and specific microbial species in women with chronic endometritis / V. Kapetanios, M. Lampraki, G. Georgoulas // *Heliyon*. – 2024. – Т. 10. – №. 9.

90. Kato, H. Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients / H. Kato, Y. Yamagishi, M. Hagihara [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2022. – T. 28. – №. 5. – C. 610-615.
91. Kim, J.J. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer / J.J. Kim, T. Kurita, S.E. Bulun // *Endocrine reviews*. – 2013. – T. 34. – №. 1. – C. 130-162.
92. Kocevskaja, A. Histopathological changes of the endometrium in patients with abnormal uterine bleeding and association with some risk factors / A. Kocevskaja, D. Zafirov, G. Petrusovska [et al.] // *Journal of Morphological Sciences*. – 2021. – T. 4. – №. 2. – C. 66-71.
93. Konstantinidou F. et al. Impact of Cigarette Smoking on the Expression of Oxidative Stress-Related Genes in Cumulus Cells Retrieved from Healthy Women Undergoing IVF / F. Konstantinidou, M. C. Budani, A. Sarra [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 23. – P. 13147.
94. Kubyshev, A.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia / A.V. Kubyshev, L.L. Aliev, I.I. Fomochkina [et al.] // *Inflammation research*. – 2016. – T. 65. – C. 785-794.
95. Laas, E. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia / E. Laas, M. Ballester, A. Cortez [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – T. 31. – №. 4. – C. 282-285.
96. Lacey, Jr J.V. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / Jr J.V. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – T. 28. – №. 5. – C. 788.
97. Leal, C.R. Abnormal uterine bleeding: The well-known and the hidden face / C.R. Leal, S. Vannuccini, V. Jain [et al.] // *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. – 2024. – C. 100071.
98. Lee, J.E. Cancer epigenetics: Past, present and future / J.E. Lee, M.Y. Kim // *Seminars in cancer biology*. – Academic Press, 2022. – T. 83. – C. 4-14.

99. Leung, R.K.K. Recent advances in understandings towards pathogenesis and treatment for intrauterine adhesion and disruptive insights from single-cell analysis / R.K.K. Leung, Y. Lin, Y. Liu // *Reproductive Sciences*. – 2021. – T. 28. – №. 7. – C. 1812-1826.
100. Li, L. Chinese guidelines on the management of endometrial hyperplasia / L. Li, L. Zhu // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2024. – C. 108391.
101. Li, X. Endometrial progesterone resistance and PCOS / X. Li, Y. Feng, J.F. Lin, H. Billig, R. Shao // *Journal of biomedical science*. – 2014. – T. 21. – C. 1-7.
102. Li, X. Insulin resistance and metabolic syndrome increase the risk of Relapse for Fertility preserving treatment in atypical endometrial hyperplasia and early endometrial Cancer patients / X. Li, Y. Fan, J. Wang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – T. 11. – C. 744689.
103. Lin, C.Y. MicroRNAs as predictors of future uterine malignancy in endometrial hyperplasia without atypia / C.Y. Lin, R.C. Wu, L.Y. Yang [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – T. 12. – №. 2. – C. 311.
104. Liu, X. The influence of male and female overweight/obesity on IVF outcomes: a cohort study based on registration in Western China / X. Liu, S. Shi, J. Sun [et al.] // *Reproductive Health*. – 2023. – Vol.20. – No.1. – P.3.
105. MacGregor, R. Investigating abnormal uterine bleeding in reproductive aged women / R. MacGregor, V. Jain, S. Hillman, M.A. Lumsden // *bmj*. – 2022. – T. 378.
106. MacKintosh, M. L. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk / M.L. MacKintosh, A.E. Derbyshire, R.J. McVey [et al.] // *International journal of cancer*. – 2019. – T. 144. – №. 3. – C. 641-650.
107. MacLean, J.A. Progesterone actions and resistance in gynecological disorders / J.A. MacLean, K. Hayashi // *Cells*. – 2022. – T. 11. – №. 4. – C. 647.
108. Maeda, Y. Endometrial Hyperplasia without Atypia / Y. Maeda, T. Nishikawa, Y. Norimatsu // *The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. – 2022. – C. 103-110.

109. Mandato, V.D. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer / V.D. Mandato, F. Torricelli, V. Mastrofilippo [et al.] //Surgical Oncology. – 2020. – T. 35. – C. 229-235.

110. Mandelbaum, R.S. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy / R.S. Mandelbaum, M.A. Ciccone, D.J. Nusbaum [et al.] //American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – T. 223. – №. 1. – C. 103. e1-103. e13.

111. Mansour, D. A review of clinical guidelines on the management of iron deficiency and iron-deficiency anemia in women with heavy menstrual bleeding / D. Mansour, A. Hofmann, K. Gemzell-Danielsson // Advances in therapy. – 2021. – T. 38. – C. 201-225.

112. Margulies, S. L., Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity / S. L. Margulies, V. Flores, V. Parkash, L. Pal. – Text : electronic // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2021.

113. Marquardt, R.M. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? / R.M. Marquardt, T.H. Kim, J.H. Shin, J.W. Jeong [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – T. 20. – №. 15. – C. 3822.

114. McCoy, C.A. Factors associated with interobserver variation amongst pathologists in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review / C.A. McCoy, H.G. Coleman, C.M. McShane [et al.] // Plos one. – 2024. – T. 19. – №. 4. – C. e0302252.

115. McKinnon, B. Progesterone resistance in endometriosis: an acquired property? / B. McKinnon, M. Mueller, G. Montgomery // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 29. – №. 8. – C. 535-548.

116. Mills, A.M. Clinicopathologic comparison of Lynch syndrome–associated and “Lynch-like” endometrial carcinomas identified on universal screening using mismatch repair protein immunohistochemistry / A.M. Mills, E.A. Sloan, M. Thomas // The American journal of surgical pathology. – 2016. – T. 40. – №. 2. – C. 155-165.

117. Mitsuhashi, A. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer / A. Mitsuhashi, T. Uehara, S. Hanawa, M. Shozu // Supportive Care in Cancer. – 2017. – T. 25. – C. 1495-1501.
118. Mittermeier, T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia / T. Mittermeier, C. Farrant, M.R. Wise // Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – №. 9.
119. Mooney S.S. Does weight loss in women with obesity induce regression of endometrial hyperplasia? A systematic review / S.S. Mooney, P. Sumithran // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2023.
120. Morrison, J. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice / J. Morrison, J. Balega, L. Buckley [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2022. – T. 270. – C. 50-89.
121. Moustafa, S. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure / S. Moustafa, S.L. Young // F1000Research. – 2020. – T. 9.
122. Munro, M.G. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia / M.G. Munro, A.E. Mast, J.M. Powers [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2023. – T. 229. – №. 1. – C. 1-9.
123. Murphy, A.R. The Impact of High Adiposity on Endometrial Progesterone Response and Metallothionein Regulation / A.R. Murphy, H. Asif, H. Cingoz [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2024. – C. dgae236.
124. Muñoz, A. Vitamin D and cancer: an historical overview of the epidemiology and mechanisms / A. Muñoz, W.B. Grant // Nutrients. – 2022. – T. 14. – №. 7. – C. 1448.
125. Najmutdinova, D.K. Epigenetic and genetic determinants of endometrial hyperplastic processes in perimenopausal obese women / D.K. Najmutdinova, D.T. Kayumova, A.T. Babaev [et al.] // British Medical Journal. – 2022. – T. 2. – №. 1.

126. Nees, L.K. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer / L.K. Nees, S. Heublein, S. Steinmacher // Archives of gynecology and obstetrics. – 2022. – C. 1-15.
127. Niskakoski, A. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas / A. Niskakoski, A. Pasanen, N. Porkka [et al.] //Gynecologic oncology. – 2018. – T. 150. – №. 1. – C. 92-98.
128. Niu, S. Biomarkers in the Diagnosis of Endometrial Precancers. Molecular Characteristics, Candidate Immunohistochemical Markers, and Promising Results of Three-Marker Panel: Current Status and Future Directions / S. Niu, K. Molberg, D.H. Castrillon, E. Lucas, H. Chen // Cancers. – 2024. – T. 16. – №. 6. – C. 1159.
129. No, G.G. Management of Endometrial Hyperplasia / G.G. No // RCOG BSGE Joint Guideline. – 2016. – T. 67. – №. 30. – C. 125-129.
130. Nucci, M.R. Gynecologic pathology: a volume in the series: foundations in diagnostic pathology / M.R. Nucci // Elsevier Health Sciences. – 2019.
131. Orishchak, I. K. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women / I.K. Orishchak, O.M. Makarchuk, N.I. Henyk, O.M. Ostrovska, H.M. Havryliuk // Journal of Medicine and Life. – 2022. – T. 15. – №. 3. – C. 397.
132. Orishchak, I. Optimization of the diagnostic algorithm of chronic endometritis in women with hyperplastic processes of the endometrium and subfertility / I.K. Orishchak, O.M. Makarchuk, N.I. Henyk //European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2024. – T. 293. – C. 8.
133. Palomba, S. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review / S. Palomba, T.T. Piltonen, L.C. Giudice // Human reproduction update. – 2021. – T. 27. – №. 3. – C. 584-618.
134. Park, B. Trend changes and factor analysis of endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovarian syndrome based on the Korean National Health Insurance Database / B. Park, H. Lee, S. Park [et al.] // BMC Women's Health. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 439.

135. Patel, B. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel, S. Elguero, S. Thakore [et al.] // *Human reproduction update*. – 2015. – T. 21. – №. 2. – C. 155-173.

136. Patel, B.G. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions / B.G. Patel, M. Rudnicki, J. Yu, Y. Shu, Y., R.N. Taylor [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2017. – T. 96. – №. 6. – C. 623-632.

137. Peng, H. Mismatch repair deficiency and abnormal p53 expression has significant predictive value for progesterone resistance and endometrial tumorigenesis in patients with endometrial atypical hyperplasia receiving fertility-preserving treatment / H. Peng, J. Jiang, L. Li [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2024. – T. 186. – C. 154-160.

138. Petersdorf, K. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors / K. Petersdorf, E. Groettrup-Wolfers, P.M. Overton, C. Seitz, R. Schulze-Rath // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2022. – T. 271. – C. 158-171.

139. Phelps, N.H. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / N.H. Phelps // *The Lancet*. – 2024. – T. 16. – C. 1027-1050

140. Plaza-Parrochia, F. Endometrium and steroids, a pathologic overview / F. Plaza-Parrochia, C. Romero, L. Valladares, M. Vega // *Steroids*. – 2017. – T. 126. – C. 85-91.

141. Plaza-Parrochia, F. Molecular mechanisms of androstenediol in the regulation of the proliferative process of human endometrial cells / F. Plaza-Parrochia, L. Oróstica, P. García [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2017. – T. 24. – №. 7. – C. 1079-1087.

142. Ponomarenko, I. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia / I. Ponomarenko, E. Reshetnikov, A. Polonikov [et al.] // *Gene*. – 2020. – T. 757. – C. 144933.

143. Porcaro, G. D-Chiro-Inositol in Endometrial Hyperplasia: A Pilot Study / G. Porcaro, G. Bilotta, E. Capoccia, M.S. Bezerra Espinola, C. Aragona // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24. – №. 12. – С. 10080.
144. Potapov, V. Impact of changes in the vaginal microbiome and chronic endometritis on the initiation of hyperplastic processes of the endometrium in women / K. Dmytro, V. Potapov // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2022. – Т. 134. – №. 4. – С. 22-28.
145. Pu, H. Regulation of progesterone receptor expression in endometriosis, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system / H. Pu, X. Wen, D. Luo, Z. Guo // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2023. – Т. 227. – С. 106199.
146. Puente, E. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Laganà // *International journal of fertility & sterility*. – 2020. – Т. 13. – №. 4. – С. 250.
147. Qi, J. Local cortisol elevation contributes to endometrial insulin resistance in polycystic ovary syndrome / J. Qi, W. Wang, Q. Zhu [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Т. 103. – №. 7. – С. 2457-2467.
148. Raffone, A. Diabetes mellitus is associated with occult cancer in endometrial hyperplasia / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Pathology & Oncology Research*. – 2020. – Т. 26. – С. 1377-1384.
149. Raglan, O. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature / O. Raglan, I. Kalliala, G. Markozannes [et al.] // *International journal of cancer*. – 2019. – Т. 145. – №. 7. – С. 1719-1730.
150. Ramezanali, F. Relationships between serum luteinizing hormone level, endometrial thickness and body mass index in polycystic ovary syndrome patients with and without endometrial hyperplasia / F. Ramezanali, G. Khalili, A. Arabipoor, N.B. Lankarani, A. Moini // *International journal of fertility & sterility*. – 2016. – Т. 10. – №. 1. – С. 36.

151. Raza, S.A. Metabesity guideline: a pakistan perspective / S.A. Raza, A.M.B. Mirza, M. Hafizullah [et al.] // Journal of the Pakistan Medical Association. – 2021. – T. 71. – №. 5. – C. S17-S33.
152. Raza, S.A. Metabesity: expert panel recommendation for taking up the challenge by a multidisciplinary approach / S.A. Raza, S.S. Ali, K.B. Ali [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2020. – T. 70. – №. 8. – C. 1418-24.
153. Ring, K.L. Endometrial hyperplasia / K.L. Ring, A.M. Mills, S.C. Modesitt //Obstetrics & Gynecology. – 2022. – T. 140. – №. 6. – C. 1061-1075.
154. Rock, C.L. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention / C.L. Rock, C. Thomson, T. Gansler [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2020. – T. 70. – №. 4. – C. 245-271.
155. Rosen M.W. Risk factors for endometrial cancer or hyperplasia in adolescents and women 25 years old or younger / M.W. Rosen, J. Tasset, E.K. Kobernik [et al.] // Journal of pediatric and adolescent gynecology. – 2019. – T. 32. – №. 5. – C. 546-549.
156. Sahoo, S.S. Adipose-derived VEGF–mTOR signaling promotes endometrial hyperplasia and Cancer: implications for obese women / S.S. Sahoo, J.M. Lombard, Y. Ius [et al.] // Molecular cancer research. – 2018. – T. 16. – №. 2. – C. 309-321.
157. Sanderson, P.A. Improving the diagnosis of endometrial hyperplasia using computerized analysis and immunohistochemical biomarkers / P.A. Sanderson, A. Esnal-Zufiaurre, M. J. Arends [et al.] // Frontiers in Reproductive Health. – 2022. – T. 4. – C. 896170.
158. Sanderson, P.A. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H.O. Critchley, A.R. Williams [et al.] //Human reproduction update. – 2017. – T. 23. – №. 2. – C. 232-254.
159. Savaris, R.F. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles / R.F. Savaris, J.M. Groll, S.L. Young [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – T. 96. – №. 6. – C. 1737-1746.

160. Schoep, M.E. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women / M.E. Schoep, T.E. Nieboer, M. van der Zanden [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – T. 220. – №. 6. – C. 569. e1-569. e7.
161. Shalowitz, D. I., Goodwin A., Schoenbachler N. Does surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia require referral to a gynecologic oncologist? / D.I. Shalowitz, A. Goodwin, N. Schoenbachler // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – T. 220. – №. 5. – C. 460-464.
162. Sherman, M.E. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification / M.E. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe // International journal of gynecological pathology. – 2008. – T. 27. – №. 3. – C. 318-325.
163. Shiwani, H. Metformin for endometrial hyperplasia / H. Shiwani, N.S. Clement, J.P. Daniels, W. Atiomo // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – №. 5.
164. Sideris, M. The role of KRAS in endometrial cancer: a mini-review / M. Sideris, E.I. Emin, Z. Abdullah [et al.] // Anticancer Research. – 2019. – T. 39. – №. 2. – C. 533-539.
165. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2024 / R.L. Siegel A.N. Giaquinto, A. Jemal //CA: a cancer journal for clinicians. – 2024. – T. 74. – №. 1. – C. 12-49.
166. Singh, A. An Immunohistochemical Study to assess the Expression of Estrogen and Progesterone Receptor in Endometrial hyperplasia and Endometrial carcinoma compared to normal Endometrium: A Prospective Pathological Study / A. Singh, P. Bharati, V. Singh, R. Chowdhary //Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2024. – T. 17. – №. 2. – C. 491-495.
167. Singh, G. Endometrial Hyperplasia / G. Singh Y. Puckett // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. -2021.

168. Sivalingam, V.N. Interventions to improve insulin resistance for the prevention of endometrial cancer / V.N. Sivalingam, S. Kitson, M.L. MacKintosh [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Т. 2020. – №. 1.

169. Sletten, E.T. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study / E.T. Sletten, M. Arnes, L.M. Lysa [et al.] // Anticancer Research. – 2017. – Т. 37. – №. 5. – С. 2529-2536.

170. Sletten, E.T. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study / E.T. Sletten, M. Arnes, L.M. Lysa [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – Т. 126. – №. 7. – С. 936-943.

171. Song, D. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure / D. Song, X. Feng, Q. Zhang // Reproductive biomedicine online. – 2018. – Т. 36. – №. 1. – С. 78-83.

172. Stachowicz, N. Risk assessment of endometrial hyperplasia or endometrial cancer with simplified ultrasound-based scoring systems / N. Stachowicz, A. Smoleń, M. Ciebiera [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Т. 11. – №. 3. – С. 442.

173. Strakhovetska, Y. Роль хронічного ендометриту у розвитку різних форм гіперпластичних процесів ендометрія / Y. Strakhovetska // Perinatology and reproductology: from research to practice. – 2024. – Т. 4. – №. 1. – С. 77-82.

174. Suidan, R.S. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia / R.S. Suidan, W. He, C.C. Sun [et al.] // Gynecologic oncology. – 2017. – Т. 145. – №. 1. – С. 55-60.

175. Sun, H. Clonal analysis and mutations in the PTEN and the K-ras genes in endometrial hyperplasia / H. Sun, T. Enomoto, K.R. Shroyer [et al.] // Diagnostic Molecular Pathology. – 2002. – Т. 11. – №. 4. – С. 204-211.

176. Tabassi, Z. Clinical and metabolic response to vitamin D supplementation in endometrial hyperplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Z. Tabassi, S. Bagheri, M. Samimi [et al.] // Hormones and cancer. – 2017. – Т. 8. – С. 185-195.

177. Tahergorabi, Z. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms / Z. Tahergorabi, M. Khazaei, M. Moodi, E. Chamani // *Cell biochemistry and function*. – 2016. – T. 34. – №. 8. – C. 533-545.

178. Tehranian, A. The impact of adjunctive metformin to progesterone for the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in a randomized fashion, a placebo-controlled, double blind clinical trial / A. Tehranian, A. Ghahghaei-Nezamabadi, M. Arab [et al.] // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2021. – T. 50. – №. 6. – C. 101863.

179. Travaglino, A. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2019. – T. 98. – №. 9. – C. 1086-1099.

180. Travaglino, A. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2019. – T. 300. – C. 1147-1154.

181. Trimble, C.L. Management of endometrial precancers / C. L. Trimble, M. Leitao, K. Lu [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – T. 120. – №. 5. – C. 1160-1175.

182. Tsyndrenko, N. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes / N. Tsyndrenko, M. Lyndin, K. Sikora [et al.] // *Medicine*. – 2023. – T. 102. – №. 33. – C. e34864.

183. Vannuccini, S. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health / S. Vannuccini, V. Jain, H. Critchley, F. Petraglia, // *Fertility and Sterility*. – 2022. – T. 118. – №. 4. – C. 625-636.

184. Vilos, G.A. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding / G.A. Vilos, A. Oraif, A.G. Vilos // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2015. – T. 22. – №. 1. – C. 66-77.

185. Vitale, S.G. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives /

S.G. Vitale, G. Riemma, J. Carugno [et al.] //Translational cancer research. – 2020. – T. 9. – №. 12. – C. 7767.

186. Wang, Y. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience / Y. Wang, V. Nisenblat, L. Tao [et al.] //Journal of Gynecologic Oncology. – 2019. – T. 30. – №. 3.

187. Wartko, P.D. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes / P.D. Wartko, T.L. Beck, S.D. Reed [et al.] // Cancer Causes & Control. – 2017. – T. 28. – C. 819-828.

188. Weng, C.H. Massively parallel sequencing of endometrial lavage specimens for the detection of cancer-associated mutations in atypical and non-atypical endometrial hyperplasia / C.H. Weng, K.Y. Wu, C. J. Wang [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – T. 9. – C. 1090788.

189. Wheeler, D.T. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins / D.T. Wheeler, R.E. Bristow, R.J. Kurman // The American journal of surgical pathology. – 2007. – T. 31. – №. 7. – C. 988-998.

190. Wise, M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia / M.R. Wise, C. Farrant, C. Coop // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – T. 2017. – №. 5.

191. Witchel, S.F. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls / S.F. Witchel, S.E. Oberfield, A.S. Peña // Journal of the Endocrine Society. – 2019. – T. 3. – №. 8. – C. 1545-1573.

192. Wu, J. Expression and correlation of Bcl-2, ER and PR in endometrial hyperplasia / J. Wu, Y. Xue, L. Lin [et al.] //Minerva medica. – 2023. – T. 114. – №. 2. – C. 269-271.

193. Zemlianiy, Y. Features of hyperplastic processes of the endometrium in the presence of arterial hypertension / Y. Zemlianiy, N. Zemlyana //Journal of Education, Health and Sport. – 2023. – T. 42. – №. 1. – C. 123-129.

194. Zhang, H. Correlation of metabolic factors with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer: development and assessment of a new predictive nomogram / H. Zhang, W. Kong, C. Han [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2021. – C. 7937-7949.
195. Zhang, S. Global, regional, and national burden of endometrial cancer, 1990–2017: results from the global burden of disease study, 2017 / S. Zhang, T.T. Gong, F.H. Liu [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2019. – T. 9. – C. 1440.
196. Zhang, Y.F. Efficacy of oral medications or intrauterine device-delivered progestin in patients with endometrial hyperplasia with or without atypia: a network meta-analysis / Y.F. Zhang, Y. Fan, Y. Mu, J.K. Li // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – T. 12. – №. 8. – C. 2980.
197. Zhao, J. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments / J. Zhao, Y. Hu, Y. Zhao [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2021. – T. 21. – C. 1-6.
198. Zheng, X. Hyperinsulinemia-induced PAX6 expression promotes endometrial epithelial cell proliferation via negatively modulating p27 signaling / X.R. Zheng, X. Pan, J. Zhang, X. Cao // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – T. 97. – C. 802-808.
199. Zhong, X. Clinical and metabolic characteristics of endometrial lesions in polycystic ovary syndrome at reproductive age / X. Zhong, Y. Li, W. Liang [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2023. – T. 23. – №. 1. – C. 236.
200. Özdemir, F. The Effect of Body Fat Tissue Distribution in Obese and Premenopausal Patients Complicated with Endometrial Hyperplasia / F. Özdemir, B. Açmaz, B., G. Açmaz [et al.] // *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. – 2022. – T. 7. – №. 4. – C. 621-625.