

На правах рукописи

Котельникова Надежда Александровна

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
И АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4 Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2025

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном
бюджетном образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Балтер Регина Борисовна

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, президент
Некоммерческого общества «Международная ассоциация гинекологов,
эндокринологов и терапевтов», г. Москва;

Чечнева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры
клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовер-
шенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной научно-исследовательский клиниче-
ский институт им. М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования «Российская меди-
цинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в 10 часов
на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государствен-
ном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Рос-
сийской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбу-
шевская, 171) и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2025/>) феде-
рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Самарский государственный медицинский университет» Министер-
ства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гиперпластические процессы эндометрия остаются актуальной проблемой гинекологии, поскольку показатель частоты госпитализации и количество хирургических манипуляций у пациенток с таким диагнозом не уменьшаются (Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина и соавт., 2018; И.О. Маринкин, Л.А. Шпагина и соавт., 2023; A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone и соавт., 2019; Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, 2024).

Традиционно наиболее высокие риски малигнизации гиперплазии эндометрия (ГЭ) возникают в период постменопаузы (Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, 2020; Р.Г. Гусейнова, И.М. Ордянец, А.А. Персидская, 2021 и др.). ГЭ оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщин, а высокий удельный вес рецидивов вызывает обеспокоенность клиницистов и указывает на несовершенство подходов к лечению и профилактике патологических процессов. Если 15–20 лет назад отмечалось, что риск малигнизации ГЭ без атипии составляет 5 % в течение 20 лет, а атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) – 27,5 %, то в настоящее время эти риски увеличились до 25,9 % и 78 % соответственно (А.Ф. Завалко, Н.А. Котельникова, 2016; M. Viggiani, P. Giampaolino, L. Insabato, 2019; N. Kender Erturk, D. Basaran, S. Salman, 2022 и др.).

В литературе широко обсуждаются патогенетические механизмы гиперплазии эндометрия и малигнизации доброкачественных форм, основой которых считается гиперэстрогемия и генетически обусловленные изменения процессов апоптоза систем генов Bcl-2, Fas/FasL, PTEN (phosphatase/tensin homolog) (M. Russo, J.M. Newell, L. Budurlean и соавт., 2020).

В актуальных клинических рекомендациях указывается, что тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия заключается в хирургическом лечении и назначении препаратов прогестерона. Однако предложенное лечение не гарантирует отсутствия рецидива заболевания. Кроме того, особое значение имеют перспективы реализации репродуктивной функции, особенно у женщин с атипичными формами гиперплазии эндометрия. В связи с изложенным поиск новых подходов к профилактике и прогнозированию ГЭ у женщин репродуктивного возраста перспективен и актуален.

Степень разработанности темы исследования. Вопросы лечения, профилактики и прогнозирования малигнизации гиперплазии эндометрия широко обсуждаются в научном сообществе. В результате проведенных исследований была уста-

новлена связь между частотой рецидива и развитием атипических форм ГЭ с хроническим эндометритом, миомой матки и эндометриозом [А.В. Кубышкин, Л.Л. Алиев, И.И. Фомочкина и соавт., 2016; Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган, 2020 и др.]. Подчеркивается, что длительный хронический воспалительный процесс является одним из важных факторов патологической трансформации эндо- и миометрия [А.И. Ванакова, Н.В. Долгушина, Т.В. Припутневич, 2023].

Авторами исследованы механизмы патогенеза ГЭ, доказано, что нарушения экспрессии сосудистых факторов роста в эндометрии вызывают изменение сосудистой плотности и способствуют возникновению аномальных маточных кровотечений [И.М. Ордянец, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина и соавт., 2020]. Подтверждено участие гиперэстрогемии в увеличении экспрессии VEGF. Все перечисленные механизмы обеспечивают формирование атипии клеточного субстрата эндометрия и возможную малигнизацию.

Отмечается, что клинические проявления гиперплазии эндометрия не коррелируют с тяжестью патологического процесса в эндометрии, а слабо выраженные клинические симптомы, не вызывая настороженности у женщины, способствуют затягиванию диагностического и лечебного процесса. Особое внимание уделяется прогестеронорезистентности, которая нивелирует усилия по лечению заболевания традиционными методами, способствует рецидивированию гиперплазии и является причиной бесплодия у женщин репродуктивного возраста.

В связи с этим требуются дополнительные исследования, касающиеся прогноза течения гиперплазии эндометрия, ее профилактики и лечения.

Целью исследования является оптимизация дифференциальной диагностики, прогнозирования рецидива, малигнизации и обоснование выбора терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Задачи исследования:

1. Выделить группы женщин с гиперпластическими процессами эндометрия на основе данных гистологического исследования (гиперплазия без атипии и атипическая гиперплазия), указать медико-социальные особенности, являющиеся фактором риска возможного рецидивирования и онкологической трансформации патологического процесса.

2. Описать клиническую картину, представить ультразвуковые критерии гиперплазии эндометрия, учитывая структуру и показатели кровотока.

3. Оценить микробную составляющую по результатам бакпосева аспирата из полости матки, определить влияние микробной флоры на прогноз рецидива гиперплазии и малигнизации атипической гиперплазии эндометрия.

4. Определить содержание прогестерона и эстрадиола 17-β в плазме крови, сопоставив полученные результаты с данными иммуногистохимического исследования (ЭР, ПР, Ki67, E-кадгерин, p53) на этапе верификации диагноза гиперплазии эндометрия.

5. Обосновать ценность ИГХ-маркеров в прогнозировании рецидива и малигнизации гиперпластического процесса у женщин репродуктивного возраста.

6. Проанализировать прогноз течения беременности, основанный на показателях иммуногистохимического исследования (ИГХ) и оценке состояния микробиоты полости матки у женщин репродуктивного возраста.

7. Разработать научно обоснованные критерии эффективности предлагаемых схем лечения гиперпластических процессов с целью прогнозирования малигнизации и наступления беременности у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна исследования. Впервые проведено сопоставление предложенной ИГХ панели маркеров (ЭР, ПР, Ki67, p-53 и E-кадгерин), отвечающих за пролиферацию и процессы апоптоза эндометрия, с гистологической картиной эндометрия и составом микробной флоры, присутствующей в полости матки. Показано влияние микробной флоры на изменения рецептивности эндометрия и его гистологический ответ.

Впервые проведен прогностический анализ рецидивирования ГЭ, онкологической трансформации эндометрия и возможности наступления последующей беременности, основанный на комплексном использовании гистологических, микробиологических и молекулярных показателей. Обоснован выбор схемы терапии гиперпластического процесса, основанный на возможностях восстановления рецепторного аппарата эндометрия у женщин, планирующих беременность.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Для молодых женщин с ГЭ разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения патологии, включающий панель иммуногистохимических маркеров (ЭР, ПР, Ki67, p-53) и учитывающий локальную гиперэстрогению, обуславливающую формирование патологической пролиферации и снижающую точность прогноза наступления естественной беременности. Сформулированы прогностические критерии рецидива гиперплазии, онкологической трансформации эндометрия и представлены возможности последующей реализации репродуктивной функции. Определены направления фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью профилактики рецидивирования и малигнизации патологического эндометрия.

Обоснованы схемы персонифицированной терапии ГЭ, включающие восстановление рецептивности эндометрия, позволяющие пациенткам в дальнейшем реализовать репродуктивную функцию.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме диагностики, профилактики и лечения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Проведены общеклинические, ультразвуковые, бактериологические исследования содержимого полости матки, морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия, включающие определение ЭР α , ПР, Ki67, p-53 и E-кадгерина, а также прогестерона и эстрадиола 17- β в крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска развития гиперпластических процессов являются соматические и гинекологические заболевания, способствующие возникновению гиперэстрогении и сопровождающиеся нарушением репродуктивной функции (ановуляция, вторичное бесплодие, локальная гиперэстрогения, обусловленная воспалительными процессами в эндометрии).

2. Для верификации диагноза и обоснования терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, в дальнейшем планирующих беременность, помимо гистологического заключения необходимо комплексное иммуногистохимическое исследование, включающее определение ЭР- α , ПР-А, Ki-67 и p53, а также оценку состояния микробиоты полости матки.

3. Показатели экспрессии ЭР- α , ПР-А у женщин с гиперпластическими процессами ниже, чем у пациенток группы контроля, причем изменения содержания указанных иммуногистохимических маркеров в строме и железах эндометрия в сочетании с изменением состава микробиоты полости матки в динамике проводимого лечения позволяют прогнозировать малигнизацию у женщин с АГЭ.

4. Наиболее эффективным методом терапии простой гиперплазии эндометрия является применение прогестагенов, в то время как у пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия более эффективна комбинация левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) с прогестагенами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием современных методов, применением критериев доказательной медицины и экспертизой первичной документации, которая оформлялась на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межкафедральном совещании с участием кафедр ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО СамГМУ.

Сообщения по теме диссертации были представлены автором на международных научно-практических конференциях «Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки» (г. Стерлитамак, 10 сентября 2024 г.), «Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки» (г. Саратов, 5 октября 2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения 2024» (г. Самара, 1 ноября 2024 г.).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии Института клинической медицины, кафедры акушерства и гинекологии ИПО с участием специалистов МЦ «Династия», областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, а также врачей лечебно-профилактических учреждений г. Самары и области 12 ноября 2024 года.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в лечебно-диагностической работе ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», ООО «Международная Биоклиника».

Связь исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета по акушерству и гинекологии. Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры ультразвуковой диагностики ИПО и новой теме («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых 6 статей в журналах, включенных ВАК РФ в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста» № 2024616789, представляет собой алгоритм дифференциальной диагностики ГЭ, прогнозирования малигнизации ГЭ, возможной беременности, основанный на результатах иммуногистохимического исследования после проведенного лечения. Программа служит основой для выбора патогенетической терапии.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена на 146 страницах, состоит из введения, 4 глав, в том числе двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация содержит 6 таблиц, 28 рисунков. Библиографический список включает 213 источников, из них 93 отечественных и 120 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленных задач в период с 2014 по 2023 год (10 лет) на базе ГБУЗ «МЦ Династия» нами были обследованы и пролечены 216 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. Из них у 122 пациенток морфологически была подтверждена простая гиперплазия эндометрия – эти пациентки составили первую группу сравнения, у 94 женщин была диагностирована атипичная гиперплазия – они вошли во II группу сравнения. 24 здоровые женщины, которые прибегали к использованию ВРТ в связи с мужским фактором бесплодия, составили контрольную группу. Распределение пациенток в группы проводилось на основании действующей классификации ВОЗ 2014 г.

Критерии включения в группы сравнения: репродуктивный возраст, наличие гиперплазии эндометрия, планирование беременности в течение ближайшего года после окончания лечения. **Критерии исключения из групп сравнения:** возраст меньше 18 и больше 45 лет, отсутствие гиперплазии эндометрия, отсутствие репродуктивных намерений.

Критерии включения в группу контроля: женщины репродуктивного возраста без острых соматических или гинекологических заболеваний, не имеющие противопоказаний к вынашиванию беременности, проходящие подготовку к ЭКО в связи с бесплодием супруга.

Исследование проводилось поэтапно.

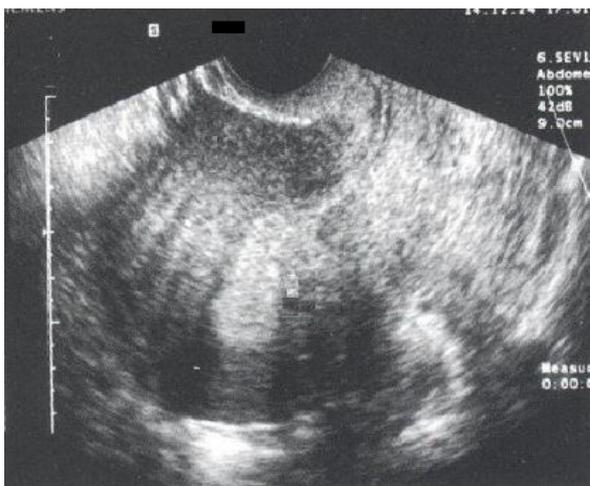
1 этап – ретроспективное когортное исследование женщин с гиперплазией эндометрия, которые были распределены на группы. **2 этап** – нерандомизированное открытое проспективное исследование типа «случай – контроль» с оценкой лабораторных (иммуногистохимических, ультразвуковых, бактериологических) и клинических показателей до и после патогенетического лечения (через 3 и 6 месяцев). **3 этап** – оценка отдаленных результатов лечения женщин, участвующих в исследовании. Длительность наблюдения – до 2 лет или до наступления беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

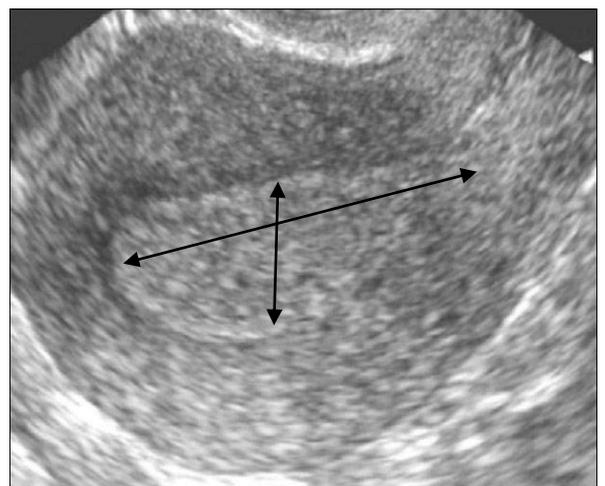
Рассмотрение анамнестических данных и имевшейся к моменту развития гиперплазии эндометрия сопутствующей гинекологической и соматической патологии позволило сделать следующие выводы. Статистически значимых различий в структуре гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости в группах пациенток с ГЭ и АГЭ не отмечалось, что позволяет считать выделенные группы сопоставимыми. В структуре перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний преобладали патологии, оказывающие влияние на синтез половых гормонов, а именно: метаболический синдром, сопровождавшийся висцеральным ожирением, гипертонией и инсулинорезистентностью; стеатогепатоз; гипотиреоз. Среди перенесенных гинекологических заболеваний, способных участвовать в патогенезе гиперплазии эндометрия, следует выделить миому матки, диагностированную у $52,5 \pm 4,4$ % пациенток с ГЭ и $63,8 \pm 4,9$ % женщин с АГЭ ($p = 0,081$), эндометрит, которым страдали $41,8 \pm 4,5$ % и $38,3 \pm 5,0$ % женщин ($p = 0,603$), и воспалительные заболевания шейки матки – у $63,9 \pm 4,4$ % и $72,3 \pm 4,6$ % ($p = 0,188$) соответственно. У 5,7 % женщин в I группе сравнения и у 19,1 % пациенток во II группе сравнения гиперплазия эндометрия была рецидивирующей ($p = 0,003$).

У всех пациенток имело место нарушение репродуктивной функции, поскольку в течение 3–5 лет до начала исследования при наличии регулярной половой жизни не наступала беременность; у большинства женщин отмечались нарушения менструального цикла. Статистически значимые различия были получены по таким показателям, как меноррагия – в группе с ГЭ на нее указали $23,8 \pm 3,8$ % пациенток, в группе с АГЭ только $11,7 \pm 3,3$ % ($p = 0,017$); аномальное маточное кровотечение, отмечавшееся у $45,9 \pm 4,5$ % женщин с ГЭ и $61,7 \pm 5,0$ % женщин с АГЭ ($p = 0,020$), и болевой синдром, который проявлялся у $13,1 \pm 3,1$ % и $6,4 \pm 2,5$ % пациенток соответственно ($p = 0,093$). Гиперплазия эндометрия была выявлена случайно в процессе УЗИ у $17,2 \pm 3,4$ % женщин с ГЭ и у $20,1 \pm 4,2$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,592$), не предъявлявших жалоб.

При проведении УЗИ специфических объективных различий между ГЭ и АГЭ в «серой шкале» В-режима не обнаруживалось (рис. 1). В режиме ЦДК васкуляризации ни в одном случае не выявлялось, в отдельных случаях регистрировались мелкие цветные локусы без усиления субэндометриального кровотока. В обоих вариантах наблюдалось утолщение эндометрия, не соответствующее фазе менструального цикла, – толщина эндометрия достигала 10–15 мм в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла, эхогенность патологического эндометрия была повышенной, имелась четкая граница с миометрием.



а



б

Рисунок 1 – Ультразвуковое исследование
в диагностике гиперпластических заболеваний:

а – простая гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита, пациентка И., 1989 г. р.; б – атипическая гиперплазия эндометрия, пациентка М., 1986 г. р.

Что касается гистологической верификации диагноза, то у 27 (22,1±3,8 %) пациенток с ГЭ и у 49 (52,1±5,2) женщин с АГЭ гиперпластические изменения сочетались с признаками хронического эндометрита ($p < 0,001$).

С учетом наличия воспалительных изменений в строме эндометрия было проведено микробиологическое исследование содержимого полости матки, результаты которого служат основанием для назначения антибактериальной терапии. Практически все выделенные микроорганизмы не являлись возбудителями инфекций. В I группе сравнения наличие микроорганизмов в количестве, превышающем физиологические нормы, было выявлено у 24 (19,7±3,6 %) пациенток, в то время как во II группе сравнения женщин с микробным обсеменением полости матки было 38 (40,4±5,1 %), $p < 0,001$.

Состав микробной флоры имел различия: в группе женщин с ГЭ из представителей условно патогенной флоры наиболее часто встречался *Pseudomonas aeruginosa* (в 13,9±3,1 % случаев), нормальной микрофлоры – *Parabacteroides* (15,6±3,3 %). В группе с АГЭ микробный пейзаж оказался несколько иным. У 36,2±4,9 % пациенток были обнаружены представители нормальной флоры *Atopobium*, у 24,4±4,5 % – *Carnocytophaga* и у 21,3±4,2 % – представитель сапрофитной микрофлоры *Staphilococcus epidermidis*.

В контрольной группе также был проведен забор отделяемого из полости матки пациенток. Только у 1 (4,1±4,1) пациентки было превышено содержание *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella* (микст), еще у одной была изолированно высеяна *Candida* и у 3 женщин (12,5 %) было превышено число микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры – *Carnocytophaga* и *Lactobacillus*.

Проведенный ROC-анализ позволил оценить влияние состава микробиоты сравниваемых групп на малигнизацию у женщин с АГЭ.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что:

а) присутствие условно-патогенной и патогенной флоры влияет на малигнизацию АГЭ (чувствительность прогностической модели составила 80,00 %, специфичность – 82,55 %, площадь AUC = 0,870);

б) наиболее значимыми в плане прогноза малигнизации АГЭ являются представители нормальной флоры, такие как *Carnocytophaga*, *Parabacteroides*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, *Atopobium*. Их присутствие в полости матки в концентрациях, превышающих нормальные значения, способствует малигнизации АГЭ. Чувствительность предсказательной модели составляет 100 %, специфичность – 46,38 %, площадь AUC = 0,740.

Поскольку гиперэстрогения является одним из патогенетических звеньев гиперпластических процессов эндометрия, было проведено исследование содержания эстрадиола-17 β и прогестерона в сыворотке крови. Исследование проводилось в фолликулярную фазу менструального цикла, результаты сопоставлялись с показателями экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия, а также маркера пролиферации Ki-67 и маркеров апоптоза и клеточной дифференцировки p53 и E-кадгерина, полученными в результате иммуногистохимического анализа биоптата эндометрия в ранней фолликулярной фазе менструального цикла.

Анализ показал, что у пациенток всех групп (в том числе контрольной) не наблюдалось статистически значимых различий в содержании эстрадиола и прогестерона в периферической крови и практически у всех женщин полученные результаты соответствовали референсным значениям для пролиферативной фазы менструального цикла. Что касается экспрессии гормональных рецепторов, то тут были получены как существенные различия между группами сравнения, так и различия каждой из них с контрольной группой.

Было установлено, что у женщин с любой формой гиперплазии уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием. Причем у пациенток с АГЭ наименьшая экспрессия и эстрогеновых, и прогестероновых рецепторов отмечалась в железах эндометрия ($74,17 \pm 0,94$ балла и $93,6 \pm 2,1$ балла против $139,5 \pm 1,05$ и $131,5 \pm 1,64$ балла у женщин с ГЭ, $p < 0,0001$), в то время как в строме уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов не имел статистически значимых различий с аналогичным показателем женщин с ГЭ ($134,2 \pm 2,09$ балла и $129,5 \pm 1,04$ балла соответственно, $p = 0,029$), а экспрессия прогестерона была статистически значимо ниже ($112,65 \pm 1,79$ балла и $148,27 \pm 0,98$ балла, $p < 0,0001$), чем у пациенток с ГЭ.

Соотношение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов также имело статистически значимую разницу. Так, у пациенток контрольной группы в начале фазы пролиферации соотношение ЭР- α /ПР-А составляло в строме $0,73 \pm 0,01$, в то время как у женщин с ГЭ – $0,88 \pm 0,01$, а у пациенток с АГЭ – $1,22 \pm 0,03$, что свидетельствует о локальной относительной гиперэстрогении. В железах эндометрия соотношение ЭР- α /ПР-А было несколько иным: в контрольной группе этот показатель составлял $0,83 \pm 0,026$, у пациенток с ГЭ – $1,08 \pm 0,015$, а у женщин с АГЭ соотношение ЭР- α /ПР-А не имело статистически значимых различий с контрольной группой и составило $0,83 \pm 0,022$ ($p = 0,968$). Указанные соотношения наряду с описанной экспрессией гормональных рецепторов наглядно

отображают дисфункцию стромы и железистого компонента эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

У пациенток с ГЭ пролиферативная активность клеток стромы была статистически значимо ниже, а клеток желез – статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы. При этом соотношение содержания Ki67 в клетках стромы и желез составило 1,44. В группе с АГЭ пролиферативная активность стромы не имела статистически значимых различий с группой контроля, в то время как экспрессия Ki67 в железах достигала $43,85 \pm 1,46$ %.

Экспрессия p53 как регулятора клеточного апоптоза в строме нормального эндометрия составляла $32,67 \pm 1,04$ балла, в железах – $32,08 \pm 0,59$ балла, соотношение 1:1. У пациенток с ГЭ в строме экспрессия p53 составляла $23,12 \pm 0,36$ балла, в железах – $11,24 \pm 0,22$ балла (соотношение 2:1). В эндометрии женщин с АГЭ экспрессия p53 была еще ниже и составила в строме $14,02 \pm 0,26$ балла, в железах – $10,38 \pm 0,284$ балла (1,5:1). Таким образом, показатели клеточного апоптоза у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия были статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Экспрессия E-кадгерина, отвечающего за межклеточную адгезию и дифференцировку клеток, была выявлена только в железистых клетках эндометрия, у здоровых женщин она была статистически значимо выше, чем у пациенток с гиперплазией эндометрия, и составляла $1,70 \pm 0,09$ балла.

Все женщины сравниваемых групп получали лечение, назначенное в зависимости от результатов гистологического исследования, иммуногистохимического анализа, наличия сопутствующей гинекологической патологии, имеющих противопоказаний к назначению тех или иных препаратов.

Использовались следующие схемы лечения.

Схема 1. Медроксипрогестерона ацетат 150 мг/мл вводился внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев, после повторного ИГХ-анализа оценивалось состояние эндометрия и принималось решение о дальнейшем введении препарата. Общая длительность лечения составила 6 месяцев.

Схема 2. Пациенткам с эндометритом, у которых после проведенного бактериологического исследования определялась чувствительность микрофлоры полости матки к антибактериальным препаратам, наряду с прогестагенами (МПА) назначалась антибактериальная терапия. Через 3 месяца оценивалось состояние эндометрия и принималось решение о дальнейшем введении МПА.

Схема 3. Внутриматочное введение системы с ЛНГ в сочетании с внутримышечным введением каждые 4 недели гонадотропин-рилизинг гормона (бусерилин) 3,75 мг было назначено пациенткам с резким снижением уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при наличии сопутствующих заболеваний – аденомиоза, миомы матки. Бусерилин вводился в течение 3 месяцев, левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система устанавливалась на год. Через год проводилось комплексное обследование, при намерении женщины забеременеть ВМС удалялась, оценивались иммуногистохимические показатели эндометрия.

Результаты проведенного лечения представлены на **рис. 2**.

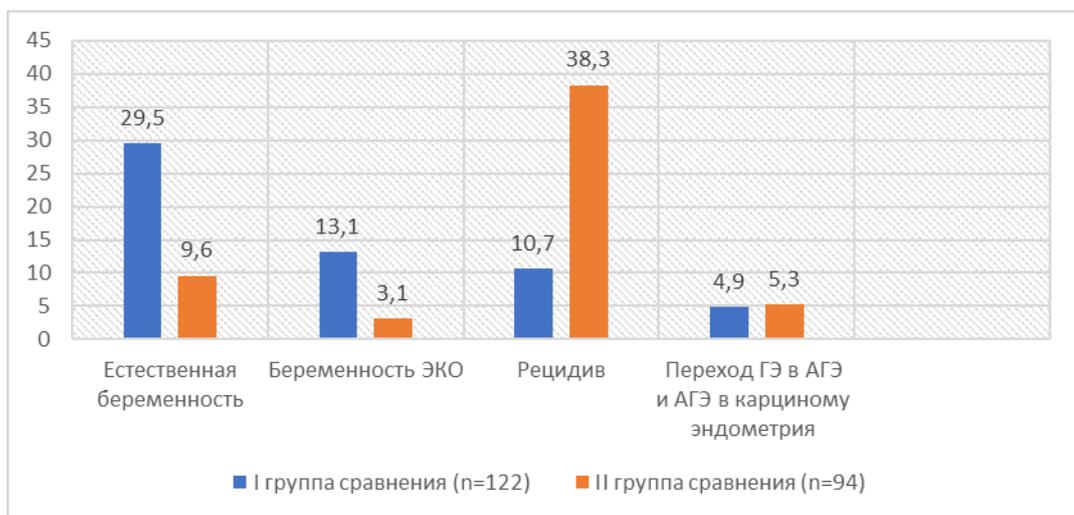


Рисунок 2 – Результаты лечения женщин сравниваемых групп (% от общего числа женщин в группе)

После завершения лечения проводилось восстановление нормального овуляторного менструального цикла и подготовка к беременности.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что терапия была подобрана адекватно и, несмотря на единичные случаи превышения численности микроорганизмов, относящихся к условно-патогенной и нормальной микрофлоре, в полости матки гистологических изменений эндометрия, препятствующих проведению ЭКО, выявлено не было, на что указывал достаточно высокий удельный вес наступивших беременностей – у $41,03 \pm 8,0$ % женщин с ГЭ после первой попытки и у $23,08 \pm 12,2$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,224$).

Проведенные исследования изменений структуры и рецептивности эндометрия позволили оценить влияние терапии на морфологическое состояние эндометрия и определить предсказательную ценность лечения в отношении онкологиче-

ского перехода и возможности наступления беременности у пациенток с различными видами гиперплазии эндометрия.

Полученные результаты иммуногистохимического анализа свидетельствовали о том, что в процессе лечения как в строме, так и в железах экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов существенно повышалась и результаты приближались к показателям контрольной группы.

Изменения соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов важны для определения готовности эндометрия к последующей беременности. Проведенные исследования свидетельствовали о том, что если в железах к концу проведенного лечения соотношение ЭР- α /ПР-А в сравниваемых группах находилось на уровне показателей контрольной группы, то в строме за счет высоких значений экспрессии ПР-А соотношение ЭР- α /ПР-А было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, причем более выраженным различие оказалось в группе пациенток с АГЭ.

Изменения содержания Ki67 в динамике лечения указывали на снижение пролиферативной активности в фолликулярную фазу цикла, что, по-видимому, обусловлено влиянием высоких доз прогестагенов и подавлением пролиферативных процессов в ходе лечения.

Исследования p53 – основного маркера клеточного апоптоза – показали, что до лечения в строме и железах эндометрия женщин из групп сравнения содержание p53 было статистически значимо ниже, чем у пациенток из контрольной группы. В процессе лечения в обеих структурах отмечалось повышение экспрессии p53, и к моменту окончания лечения значения p53 в строме и железах не имели различий с контрольной группой. Е-кадгерин в строме эндометрия женщин выделенных групп не выявлялся, а в железах до и после лечения его экспрессия составляла 1,2–1,7 балла, что не имело различий с контрольной группой.

Далее нами был проведен ROC-анализ для оценки предсказательной ценности факторов (рецепторной экспрессии, изменения состава микробной флоры в полости матки), влияющих на процессы малигнизации эндометрия, и определено влияние той или иной схемы терапии на профилактику озлокачествления гиперплазии эндометрия.

На этапе установления диагноза определение изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов дает возможность прогнозировать малигнизацию атипичической гиперплазии эндометрия с чувствительностью 100 % и специфичностью 77,25 % (площадь AUC = 0,868). После проведенного лечения увеличивается специфичность (до 95,73 %) и снижается чувствительность (80,0 %) модели (пло-

щадь $AUC = 0,788$). Сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов увеличивают риск малигнизации АГЭ.

Затем был проведен анализ предсказательной ценности изменения уровня экспрессии рецепторов эндометрия в сочетании с составом микрофлоры полости матки при прогнозировании рецидива АГЭ. Было установлено, что чувствительность модели составляет 91,43 %, а специфичность – 85,56 % (площадь $AUC = 0,937$).

Заслуживает внимания также прогнозирование перехода простой гиперплазии в атипическую. Несмотря на достаточную площадь AUC , специфичность данной модели прогнозирования невысока и составляет 62,73 %, чувствительность находится в пределах 79,63 %.

Из других факторов, возможно, способствующих трансформации ГЭ в АГЭ, мы выделили наличие гистологически подтвержденного эндометрита. Было установлено, что наличие эндометрита при прочих одинаковых показателях (экспрессии гормональных рецепторов и состава микробиоты полости матки) увеличивает риск трансформации ГЭ в АГЭ, чувствительность модели составляет 85,19 %, а специфичность при этом остается прежней – 62,73 %.

Поскольку одной из целей нашего исследования являлось прогнозирование восстановления эндометрия и наступления беременности, был проведен анализ влияния различных схем лечения на восстановление репродуктивной функции женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Прогноз наступления беременности у женщин, которым проводилась терапия прогестагенами (1-я схема лечения), достаточно благоприятный ($AUC = 0,741$), чувствительность модели составляет 79,55 %, специфичность – 65,0 %.

При применении 2-й схемы лечения (прогестагены + антибактериальная терапия) у женщин с выявленной патогенной флорой и гистологически подтвержденным эндометритом прогноз наступления беременности был еще более благоприятным. Эффективность предложенной схемы терапии в плане наступления беременности подтверждается площадью под кривой $AUC = 0,753$ и высокой чувствительностью модели – 81,82 %. Специфичность модели составляет в среднем 67,5 %.

Анализ модели прогнозирования беременности у пациенток, получавших лечение по 3-й схеме (ГнРГ+ЛНГ-ВМС), свидетельствовал о том, что, несмотря на высокую чувствительность модели – 88,64 % и достаточную площадь ($AUC = 0,756$), специфичность модели составила всего 58,33 %. Это указывает на то, что при применении 3-й схемы лечения у 88,64 % женщин с гиперплазией эндометрия может наступить беременность, однако у 41,67 % из них наступление

естественной беременности маловероятно, они нуждаются в дополнительной терапии (например, в использовании ВРТ).

Таким образом, диагностическая модель малигнизации АГЭ, основанная на показателях экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в сочетании с показателями экспрессии Ki67 и p53, дает возможность прогнозировать малигнизацию АГЭ с чувствительностью 100 % и специфичностью 77,25 % (площадь AUC = 0,868). При этом диагностическая ценность Е-кадгерина невысока в плане прогнозирования беременности и малигнизации у женщин с ГЭ и АГЭ. Включение в анализ наряду с предложенной панелью иммуногистохимических показателей данных о составе микробиоты полости матки позволяет повысить точность прогнозирования перехода ГЭ в АГЭ и малигнизации АГЭ.

Наиболее эффективным методом терапии ГЭ в плане наступления беременности (согласно прогнозу) является применение прогестагенов, в то время как у женщин с АГЭ более эффективна комбинация ЛНГ-ВМС с ГнРГ. Те же тенденции прослеживаются в отношении перехода ГЭ в АГЭ и малигнизации АГЭ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста факторами риска развития гиперпластического процесса эндометрия являются состояния, оказывающие влияние на синтез половых гормонов и рецептивность эндометрия, а именно: метаболический синдром, сопровождающийся висцеральным ожирением, гипертонией и инсулинорезистентностью, диагностированный у 56,5 % женщин в I группе сравнения и 44,7 % во II группе сравнения; стеатогепатоз – у 15,6 % и 15,9 % пациенток соответственно; гипотиреоз – у 24,6 % и 28,8 %. В структуре гинекологической патологии ведущие места занимают хронические воспалительные заболевания матки и придатков (у 38,3 % женщин в I группе сравнения и 41,8 % во II группе сравнения), кистозные изменения яичников (фолликулярные кисты или мультифолликулярные изменения в яичниках) – у 27,7 % и 33,6 % пациенток, миома матки, полипы эндометрия, аденомиоз – у 63,8 % и 52,5 % соответственно.
2. Специфические ультразвуковые различия между ГЭ и АГЭ в «серой шкале» В-режима отсутствуют. Для гиперплазии эндометрия характерно отсутствие васкуляризации в режиме ЦДК, утолщение эндометрия, не соответствующее фазе менструального цикла (до 10–15 мм в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла).

3. У женщин с ГЭ микрофлора полости матки наиболее часто представлена условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с АГЭ – *Atopobium*, *Carnocytophaga* и *Staphilococcus epidermidis*. У женщин с АГЭ наличие в полости матки микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры в концентрациях, превышающих нормальные значения, способствует малигнизации.
4. У женщин с гиперплазией эндометрия отмечается снижение экспрессии половых гормонов, наименьшие показатели регистрируются у пациенток с АГЭ (в железах ЭР- α до $74,17 \pm 0,94$ балла, ПР-А – $139,5 \pm 1,05$ балла; в строме – $134,2 \pm 2,09$ и $112,65 \pm 1,79$ балла), а соотношение ЭР- α /ПР-А в строме пациенток с АГЭ составляет 1,22, что свидетельствует о локальной гиперэстрогении.
5. Пролиферативная активность клеток стромы у женщин с АГЭ не имела статистических различий с показателями группы контроля – $22,05 \pm 0,26$ % против $22,92 \pm 1,54$ % ($p = 0,357$), в то время как уровень экспрессии Ki67 в железах достигал $43,85 \pm 1,46$ балла (в контрольной группе – $31,36 \pm 2,87$ балла, $p = 0,0003$).
6. Экспрессия p53 в строме нормального эндометрия составляла $32,67 \pm 1,04$ балла, в железах – $32,08 \pm 0,59$ балла, соотношение 1:1. У пациенток с ГЭ в строме показатель экспрессии p53 составлял $23,12 \pm 0,36$ балла, в железах – $11,24 \pm 0,22$ балла (соотношение 2:1). В эндометрии женщин с АГЭ экспрессия p53 была еще ниже и составила в строме $14,02 \pm 0,26$ балла, в железах – $10,38 \pm 0,284$ балла (1,5:1). Показатель экспрессии E-кадгерина у пациенток с ГЭ и АГЭ не имела статистически значимой разницы и составила $1,33 \pm 0,04$ балла и $1,29 \pm 0,047$ балла соответственно.
7. У женщин с АГЭ сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в сочетании с экспрессией Ki67 и p53 увеличивают риск малигнизации, чувствительность модели – 100 %, специфичность – 77,25 % (площадь AUC = 0,868). У женщин с ГЭ присутствие патогенной микробной флоры в полости матки увеличивает риск рецидива патологии. Чувствительность модели составляет 100 %, специфичность 80,20 %, площадь AUC = 0,917.
8. Прогноз наступления беременности у женщин, получающих терапию прогестгенами, благоприятный (AUC = 0,741), чувствительность модели составляет 79,55 %, специфичность 65,0 %.

9. При применении 2-й схемы лечения (прогестагены + антибактериальная терапия) у женщин с патогенной микробиотой и гистологически подтвержденным эндометритом прогностическая модель имеет чувствительность 81,82 %, специфичность 67,5 %, площадь AUC = 0,753, а при применении 3-й схемы лечения (комбинация ЛНГ-ВМС с ГнРг) площадь AUC = 0,756, чувствительность модели составляет 88,64 %, специфичность 58,33 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии аномальных маточных кровотечений или ультразвуковых маркеров гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста наряду с гистологическим исследованием целесообразно проведение иммуногистохимического анализа с оценкой экспрессии ЭР- α , ПР-А, Ki67 и p53 в строме и железах эндометрия. Полученные результаты необходимо использовать при принятии решения о выборе метода терапии.
2. Необходимо проведение бактериологического исследования содержимого полости матки в целях дифференциации эндометрита, наличие которого значимо при прогнозировании рецидива, малигнизации и наступления беременности. При превышении концентрации нормальной или условно-патогенной флоры в комплекс лечения необходимо включить антибактериальные препараты.
3. При планировании реализации репродуктивной функции лечение целесообразно проводить не дольше 6 месяцев у женщин с ГЭ и не дольше 1 года у пациенток с АГЭ с момента установления диагноза, причем через 3 и 6 месяцев терапии необходимо проведение контрольной аспирационной биопсии с иммуногистохимической оценкой аспириата из полости матки для оценки эффективности применяемой схемы лечения.
4. При сохранении в строме эндометрия женщины с АГЭ низкого уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов и p53 после проведенного лечения такую пациентку необходимо включить в группу высокого риска возникновения рецидива и малигнизации гиперпластического процесса с ультразвуковым мониторингом состояния эндометрия каждые 3 месяца и аспирационной пайпель-биопсией каждые 6 месяцев.
5. При высоком риске малигнизации гиперпластического процесса возможно органосохраняющее хирургическое лечение (абляция эндометрия).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Новые полученные данные в отношении влияния бактериальной флоры полости матки на изменения рецептивности, клеточного апоптоза и пролиферации эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами обуславливают необходимость дальнейшего изучения клеточных реакций, выявления механизмов малигнизации доброкачественных изменений эндометрия и перехода в атипические формы. Кроме того, заслуживает внимания дальнейшее изучение стромально-железистых отношений в эндометрии, в частности изучение роли иммуногистохимических показателей в прогнозировании беременности, фармакологической коррекции клеточных нарушений и применении ВРТ у женщин репродуктивного возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Котельникова, Н.А. Современные подходы к терапии доброкачественных заболеваний эндометрия у женщин, страдающих инсулинорезистентностью / Н.А. Котельникова, А.Ф. Завалко, В.В. Котельников // Медико-физиологические проблемы экологии человека: матер. VI Всерос. конф. с междунар. участием. – Ульяновск, 2016. – С. 69–71.
2. Котельникова, Н.А. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста / Н.А. Котельникова, В.В. Котельников, А.Ф. Завалко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ). – 2016. – № 1. – С. 22–27.
3. Котельникова, Н.А. Факторы риска развития гиперпластических процессов в репродуктивном возрасте. Особенности клинической картины заболевания / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2024. – Т. 12. – С. 157–168.
4. Котельникова, Н.А. Своеобразие микробиоты полости матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2024. – Т. 11. – С. 209–213.
5. Котельникова, Н.А. Особенности гинекологического и соматического здоровья у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.А. Котельникова, О.А. Ильченко, Р.Б. Балтер // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки: сб. статей. – Уфа: Аэтерна, 2024. – С. 111–114.

6. Котельникова, Н.А. Влияние микробиоты полости матки у женщин с гиперплазией эндометрия на процесс малигнизации / Н.А. Котельникова, Л.С. Целкович, Т.В. Иванова // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки: сб. статей. – Уфа: Аэтерна, 2024. – С. 108–111.
7. Котельникова, Н.А. Изменение гормонального профиля на фоне проводимой терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, С.Н. Ларионова // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки: сб. статей. – Уфа: Аэтерна, 2024. – С. 89–92.
8. Котельникова, Н.А. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки: сб. статей. – Уфа: Аэтерна, 2024. – С. 86–89.
9. Котельникова, Н.А. Значение иммуногистохимического исследования для прогноза малигнизации гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста (Рос-анализ) / Н.А. Котельникова, О.В. Тюмина, О.А. Ильченко // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки: сб. статей. – Уфа: Аэтерна, 2024. – С. 93-95.
- 10. Котельникова, Н.А. Эффективность лучевой диагностики в дифференциации источника тазовой боли у гинекологических больных / Н.А. Котельникова, Л.И. Борисова, Л.С. Целкович и др. // Медицинский совет. – 2024. – Т. 13. – С. 242–247.**
- 11. Котельникова, Н.А. Специфика рецепции эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (иммуногистохимическое исследование) / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2024. – Т. 11 (2). – С. 213–224.**
- 12. Котельникова, Н.А. Прогноз и профилактика рецидивирующей и атипичской гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Н.А. Котельникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 28 (6). – С. 59–65.**

Авторские свидетельства

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста»: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2024616789 / Н.А. Котельникова, А.Р. Ибрагимова, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГЭ	– атипическая гиперплазия эндометрия
ГнРг	– гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭ	– гиперплазия эндометрия без атипии
ИГХ	– иммуногистохимия
ЛНГ-ВМС	– левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система
ПР	– прогестероновые рецепторы
РЭ	– рак эндометрия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
цирРНК	– циркулярная рибонуклеиновая кислота
ЭИН	– интраэпителиальная неоплазия эндометрия
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	– эстрогеновые рецепторы

Котельникова Надежда Александровна

**Прогноз и профилактика рецидивирующей
и атипической гиперплазии эндометрия
у женщин репродуктивного возраста**

3.1.4 Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать