

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Котельникова Надежда Александровна

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

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Р.Б. Балтер

Самара – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Распространенность гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Особенности патогенеза	17
1.2. Дифференциальная диагностика гиперплазии эндометрия. Патоморфологические предикторы нарушений репродуктивной функции ...	29
1.3. Подходы к лечению и профилактике рецидива гиперплазии эндометрия у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн и материалы исследования.....	45
2.2. Методы ультразвуковой диагностики	48
2.3. Методы гистологического и иммуногистохимического исследования (p53, E-кадгерин, Ki-67, ЭР и ПР)	48
2.4. Методы бактериологического исследования содержимого полости матки ...	50
2.5. Методы определения содержания гормонов в сыворотке крови (эстрадиол-1 β , прогестерон)	51
2.6. Методы статистической обработки полученных результатов	52
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	54
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП	54
3.1. Клиническая характеристика пациенток групп сравнения и контрольной группы, вошедших в исследование	54
3.2. Верификация диагноза, результаты ультразвукового, гистологического исследования и оценка состояния микробиоты полости матки пациенток сравниваемых групп.....	63

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования в сопоставлении с содержанием гормонов в сыворотке крови пациенток сравниваемых групп. Обоснование терапии	68
--	----

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН

СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП В ДИНАМИКЕ

И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ 74

4.1. Результаты отсроченного клинико-anamnestического исследования

 74

4.2. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия женщин в динамике и после завершения лечения.

Прогностическое значение ИГХ-показателей эндометрия

 78

Заключение 92

Выводы 108

Практические рекомендации..... 110

Перспективы дальнейшей разработки темы 111

Библиографический список 112

Список сокращений 137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

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 и др.].

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.]. В репродуктивном возрасте гиперплазия эндометрия 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.]. По данным J.V. Jr. Lacey, представленным еще в 2010 году, кумулятивный риск малигнизации эндометрия увеличился почти в 5 раз – с 0,45 до 2,35 [J.V. Jr. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush и соавт., 2010].

В литературе широко обсуждаются патогенетические механизмы гиперплазии эндометрия и малигнизации доброкачественных форм, основой которых считается гиперэстрогения 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].

Отметим, что гиперпластический процесс является следствием, а не причиной сложных иммунно-эндокринных трансформаций женского организма,

причины которых разнообразны и не всегда дифференцированы [L.K. Nees, S. Heublein, S. Steinmacher и соавт., 2022 и др.].

В актуальных клинических рекомендациях указывается, что тактика ведения таких пациенток заключается в хирургическом лечении и назначении препаратов прогестерона. Вместе с тем 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 гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста перспективен и актуален.

Степень разработанности темы исследования.

Вопросы профилактики, лечения и прогнозирования малигнизации гиперплазии эндометрия широко обсуждаются в научном сообществе. В результате проведенных исследований была установлена 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, включающие генетические (ERS1, PRG) и эпигенетические аспекты (miR-210, miR-18a, miR-221, miR-222), приводящие к нарушению процесса пролиферации и апоптоза клеток эндометрия [И.М. Ордянец, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина и соавт., 2020]. Доказано, что нарушения экспрессии сосудистых факторов роста в эндометрии (MMP-2 и -9, VEGF и MVD) вызывают изменение сосудистой плотности и способствуют возникновению аномальных маточных кровотечений [M.A. Middelkup, I.E. Don, U..K. Hehenkamp и соавт., 2023; K. Zhang, K.J. Sung и соавт., 2017]. Подтверждено участие гиперэстрогемии в увеличении экс-

прессии VEGF, что в свою очередь активирует ERK1/2, индуцируя экспрессию MMP-2/9 [B. Shang, V. Lee и соавт., 2013]. Все перечисленные механизмы обеспечивают формирование атипичной клеточной субстрата эндометрия и возможную малигнизацию.

Отмечено, 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 прогестеронрезистентности, которая нивелирует усилия по традиционному лечению заболевания, способствует рецидивированию гиперплазии и является у женщин репродуктивного возраста причиной дальнейшего бесплодия [А.Н. Григоренко, 2017; J.L. Hu, G. Yierfulati и соавт., 2022 и др.].

В связи с изложенным вопросы, касающиеся прогноза течения ГЭ, ее профилактики и лечения, продолжают оставаться актуальными и требуют дополнительных исследований.

Таким образом, **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 атипичии и атипичная 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 его 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 атипичной гиперплазии эндометрия.

4. Определить содержание прогестерона и эстрадиола 17-β в плазме крови, сопоставив полученные результаты с данными иммуногистохимического исследования (ЭР, ПР, Ki67, Е-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 работы.

Впервые проведен сравнительный анализ предложенной ИГХ панели маркеров (ЭР, ПР, Ki67, p-53 и Е-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.

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 Е-кадгерина, определение содержания прогестерона и эстрадиола 17- β в крови.

Дизайн исследования.

Клиническое исследование включало следующие этапы:

1 этап – проведено ретроспективное когортное исследование, в ходе которого были проанализированы данные женщин с гиперплазией эндометрия, распределенных на 2 группы – пациентки с гиперплазией без атипии и пациентки с атипичической гиперплазией. В контрольную группу были включены здоровые женщины, прибегнувшие к ЭКО по причине мужского бесплодия.

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 результатов лечения женщин, входящих в исследование, в динамике и окончательных результатов лечения. Продолжительность наблюдения – до 2 лет или до наступления беременности.

Полученные в группах результаты лабораторных исследований сравнивались. Результаты 1-й группы сравнения и 2-й группы сравнения сравнивались с показателями контрольной группы, кроме того, результаты исследования в группах сравнения сравнивались между собой. Был проведен ROC-анализ предсказательной ценности диагностического алгоритма, позволяющего прогнозировать рецидив ГЭ, онкологическую трансформацию эндометрия, возможность наступления беременности.

Расчет размера выборки проведен с помощью онлайн-сервиса для статистической обработки данных медицинских исследований (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsizes.html>). Мощность критерия при расчете размера выборки равна 0,80.

Критерии включения в группы сравнения: наличие гиперплазии эндометрия, репродуктивный возраст, планирование беременности в течение ближайшего года после окончания лечения.

Критерии исключения из групп сравнения: отсутствие гиперплазии эндометрия, возраст меньше 18 и больше 45 лет, отсутствие репродуктивных намерений.

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 содер-

жания 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 атипической гиперплазией эндометрия более эффективна комбинация левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) с прогестагенами.

Объект и этапы исследования.

На первом этапе был проведен анализ базы данных библиотеки Кокрейна, Embase, PubMed и Web of Science. Далее анализировались результаты лабораторно-инструментальных исследований, проводившихся у 216 пациенток при диагностике гиперпластических процессов эндометрия. В основную группу вошли 122 женщины с простой гиперплазией эндометрия, в группу сравнения – 94 пациентки с атипической гиперплазией эндометрия. Данные о пациентках были собраны с привлечением архивных материалов и результатов обследования и лечения женщин, обратившихся за медицинской помощью в 2014–2024 гг. в ООО «Международная Биоклиника». Продолжительность наблюдения (с учетом повторных обращений и гистологической трансформации эндометрия у указанных пациенток) составила 10 лет (2014–2024 гг.).

На втором этапе проводилась оценка информативности инструментального и лабораторного обследования для персонифицированного подбора терапии, профилактики рецидива и злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия.

На третьем этапе оценивались отдаленные (в течение 2 лет) результаты лечения ГЭ, были разработаны практические рекомендации по ведению таких пациенток.

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».

Личный вклад автора заключается в проведении сбора архивного материала, ретропроспективного обследования и лечения 216 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и 24 женщин без гиперплазии эндометрия.

У всех женщин были собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе иммуногистохимические, микробиологические, ультразвуковые, определен уровень прогестерона и 17 β -эстрадиола в крови. Все обследования проведены непосредственно автором либо при его активном участии.

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.

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) паспорта специальности.

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 конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: 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.

Методы статистической обработки полученных результатов.

Полученные результаты общеклинического обследования, данные анамнеза и данные о клиническом течении заболевания, выкопировки из амбулаторных и стационарных карт были внесены в электронные таблицы Excel,

затем перенесены в программу медицинской статистики Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и MedCalc, версия 15.2.

Первичная конечная точка определялась целью проведенного исследования: нормальные иммуногистохимические показатели и гистологические параметры эндометрия в результате проведенного лечения.

Нормальность распределения полученных данных в группах оценивалась в соответствии с критериями Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка (уровень значимости данных критериев $< 0,05$). Описание количественных данных в каждой группе проводилось с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m). Для сравнения количественных данных двух основных групп применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, качественные данные сравнивались с использованием критерия Манна Уитни и критерия хи-квадрат. При сравнении показателей основных групп с показателями контрольной группы применялся однофакторный дисперсионный анализ и критерий Крускала – Уоллиса. Оценка связи между двумя признаками определялась с расчетом коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента корреляции Спирмена и коэффициентов взаимной сопряженности Пирсона и Чупрова. Был проведен ROC-анализ предсказательной ценности диагностического алгоритма с прогнозированием возможного рецидива ГЭ, злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия, наступления беременности и выбором лечения.

Все полученные результаты описывались в соответствии с ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 7 – в центральных и местных журналах. Создана «Аппаратная программа для оценки риска развития гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста» № 2024616789, представляю-

щая 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, что позволяет систематизировать и широко внедрять полученные результаты работы в практическое здравоохранение.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа представлена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав, в том числе двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, приложения. Диссертация содержит 6 таблиц, 28 рисунков. Библиографический список включает 213 источников, из них 93 отечественных и 120 зарубежных авторов.

Глава 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) многие годы вызывает дискуссии в среде практикующих гинекологов и патологоанатомов [19, 27]. На протяжении последних десятилетий неоднократно менялись морфологические описания патологических процессов, происходящих в эндометрии. Предлагались клинико-морфологические и гистологические классификации изменений эндометрия [11, 138]. Клинические проявления, выражающиеся в аномальных маточных кровотечениях, в большинстве случаев не дают информации о глубине и характере изменений, происходящих в эндометрии [20]. У части женщин вообще нет явных клинических проявлений патологического процесса и маточные кровотечения носят регулярный циклический характер [25]. В предлагавшейся ВОЗ классификации 2003 года были представлены 4 категории гиперпластических процессов: простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии, простая и сложная атипичная гиперплазия эндометрия. В 2014 году появилась бинарная классификация, которая предусматривает деление на гиперплазию без атипии (ГЭ) и с атипией (АГЭ) [22, 113, 159, 188].

Помимо классификации ВОЗ имеет место альтернативная классификация, которой также широко пользуются патоморфологи с 2016 года [16]. В этой классификации присутствуют термины эндометриальная интраэпителиальная неоплазия – ЭИН (соответствует атипичной гиперплазии эндометрия) и доброкачественная гиперплазия эндометрия. Отметим, что в рекомендациях ВОЗ обе категории используются с единым гистологическим кодом (8380/2). Перечисленные изменения эндометрия не являются злокачественными, а в рекомендациях ВОЗ 2020 года эндометриальная интраэпителиальная неоплазия называется предраковым состоянием эндометрия [42].

Укажем, что полипы эндометрия не относят к ГЭ, поскольку в большинстве случаев полипы определяются на фоне неизмененного эндометрия и не до-

казана связь между нарушениями гормональной регуляции репродуктивной системы и развитием патологии [42].

Рассматривая последние рекомендации ВОЗ (2020), отметим, что в морфологическом описании гиперплазии следует обращать внимание на такие параметры, как:

- скопление желез (соотношение железа/строма должно быть более 1);
- цитологические различия (морфология ядерных структур с цитоплазматическими особенностями или без них) в зависимости от степени поражения и фонового эндометрия;
- объективный размер поражения;
- исключение карциномы или других образований, таких как полипы эндометрия [175].

Для дифференциальной диагностики атипичной АГЭ ВОЗ рекомендует проводить исследование таких биомаркеров, как PTEN, PAX2 или MMR, изменения содержания которых считаются «желательным критерием» для постановки диагноза [157]. В то же время исследование именно этих маркеров при исключении других недостаточно обосновано.

В настоящее время объективизацию эндометриальной интраэпителиальной неоплазии проводят с использованием компьютерной морфометрии, а информативный показатель обозначается D-score [186]. При расчете D-score применяются 3 основных параметра, являющихся максимально информативными в плане прогноза рака эндометрия, – площадь стромы (менее 55 % характерно для ЭИН), периметр ветвящихся желез эндометрия и стандартное отклонение размеров ядер эпителия. Выявленные изменения трактуются как доброкачественные при значениях $D\text{-score} > 1$ и как неопределенные при $0 < D\text{-score} < 1$ [205].

В 2023 году был предложен еще один инструмент, созданный на основе искусственного интеллекта (EndoApp), для автоматизированного определения морфологических и цитологических характеристик ткани эндометрия с использованием программного обеспечения Visiopharm. Приложение EndoApp пред-

лагалось применять для выявления особенностей срезов тканей пациенток. Авторы показали, что EndoApp обладает более высокой точностью по сравнению с методом D-score [112].

Основываясь на вышеуказанной дифференциации патологических состояний эндометрия, мы рассмотрели вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и варианты лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте.

1.1. Распространенность гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Особенности патогенеза

Патология эндометрия в репродуктивном возрасте – это не только риск малигнизации и формирования аденокарциномы эндометрия, но и проблемы, связанные с нарушением репродуктивной функции.

Рассматривая частоту ГЭ в структуре гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста, отметим, что это наиболее часто встречающаяся патология, которая в 30–50 % случаев является причиной госпитализации в гинекологический стационар [1, 29].

С развитием ультразвуковой диагностики и технологическим прогрессом выявляемость ГЭ при неявных клинических проявлениях повышается и составляет, по данным различных авторов, 5–6 % [26, 63, 183]. Имеются сведения о том, что патология эндометрия без аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте регистрируется в 7,8–34,9 % случаев [62, 183].

В большинстве исследований акцент ставится на возможности малигнизации простой атипии [71, 171, 192]. Без сомнения, прогнозирование развития рака – это важнейший аспект профилактики аденокарциномы с учетом того факта, что злокачественная опухоль матки занимает четвертое место по распространенности среди всех видов рака у женщин [88, 178].

По данным Hutt S., Tailor A. и соавт. (2019), в Европе в 2014 году частота онкологических заболеваний составляла 28 случаев на 100 000 женщин в год, из них 94 % страдали раком эндометрия. Авторы отмечают, что прогнозируе-

мая частота рака эндометрия составит 33/100 000 к 2035 году. Указано, что заболеваемость раком эндометрия достигает наибольшего значения в возрастной группе старше 50 лет, а пик заболеваемости фиксируется в возрасте 70–74 лет.

Что касается заболеваемости ГЭ, то, по данным Reed S.D., Newton K.M. и соавт. (2009), на 100 000 женщин в возрасте 50–54 лет приходится 386 случаев, в то время как среди молодых женщин в возрасте до 30 лет частота гиперплазии эндометрия составляет 6 случаев на 100 000 женщин [133].

Имеются сведения о том, что АГЭ, которая относится к предраковым состояниям эндометрия, развивается именно в детородном возрасте, имеет стертую клиническую картину, при этом существует 27,5 %-ный риск прогрессирования заболевания в течение 20 лет [129]. По данным Pellerin G.P., Finance M.A. (2005), 20–25 % женщин диагноз «рак эндометрия» (РЭ) ставится до наступления менопаузы [168].

Отдельного внимания заслуживает проблема реализации репродуктивной функции таких пациенток. По некоторым данным, лечение прогестинами женщин с АГЭ и РЭ, приводящее к отсрочке хирургического радикального лечения, увеличивает смертность у пациенток этой категории [173, 178].

Бесплодие, обусловленное патологией эндометрия, и высокая частота неудач при проведении ЭКО у пациенток, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия, вызывают необходимость тщательного анализа причин развития и последствий заболевания [5, 8].

Так, по данным Tian Y., Liu Y. и соавт. (2020), анализ состояния эндометрия у 3198 бесплодных женщин, проходящих свой первый цикл ЭКО/ИКСИ, показал, что гиперплазия эндометрия без атипии отмечается у 94 (2,94 %) пациенток, атипичная гиперплазия у 3 (0,093 %) и рак эндометрия – у 2 (0,063 %) женщин соответственно [191].

Традиционно основной причиной развития ГЭ считается гиперэстрогения [21]. В актуальных клинических рекомендациях 2021–2023 гг. в разделе 1.2 указано, что «одной из ведущих причин развития ГЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения» [42].

Среди других патогенетических моментов ГЭ указаны изменения процессов апоптоза, обусловленные нарушением генетического баланса системы генов Bcl-2 и проапоптотической системы генов Fas/FasL [10, 94, 198], мутации гена супрессора опухолей PTEN [43, 179, 200].

Рассматривая механизм развития ГЭ в репродуктивном возрасте, многие исследователи указывают на участие генетических факторов, таких как ESR1. Этот ген кодирует рецептор эстрогена альфа ($ER\alpha$), отвечающий за пролиферацию эндометрия [13, 213]. Мутации ESR1 делятся на 3 вида: гормоннезависимые активирующие мутации (Y537, D538), мутации, способствующие возникновению гиперчувствительности к эстрогенам (K303R, E380Q), и нейтральные, при которых сохраняется гормонозависимая активация рецептора (S432L, V534E) [13]. В зависимости от вида мутации развивается резистентность к гормональным препаратам.

В публикации В.Г. Бреусенко и соавт. (2016) отмечается, что у пациенток с ГЭ и сохраненным менструальным циклом выявлено достоверное повышение экспрессии генов четырех типов стероидных рецепторов: ядерного рецептора эстрадиола $ER\beta$ – в 2,45 раза ($p = 0,0008$), мембранных рецепторов прогестерона mPR и PGRmC1 – в 6,07 раза ($p = 0,037$) и 6,73 раза ($p = 0,029$) соответственно, а также ядерного рецептора прогестерона PR-A – в 3,06 раза ($p = 0,038$) [12].

Исследования И.М. Одрянц и соавт. (2020) свидетельствуют о том, что мутантный аллель CC полиморфизма PvuII гена ESR1 обнаружен у каждой четвертой женщины с ГЭ и у каждой третьей пациентки с АГЭ [56].

Еще одним генетическим фактором, участвующим в развитии ГЭ, является PRG, опосредованно регулирующийся геном ESR1. В ряде исследований было установлено, что у женщин с ГЭ частота встречаемости мутантного аллеля TT полиморфизма Val660Leu гена PRG в 1,8 раза выше, чем у пациенток с нормальным эндометрием [13]. Авторами сделан вывод о том, что у пациенток репродуктивного возраста триггером риска малигнизации ГЭ может быть полиморфизм PvuII C/T и XbaI A/G гена ESR1. При увеличении экспрессии мутантных вариантов полиморфизмов PvuII (CC), XbaI (GG) гена ESR1 и му-

тантного генотипа ТТ полиморфизма Val660Leu гена PRG развивается гиперплазия эндометрия [13, 55, 56].

В работах последних лет рассматривается участие в патогенезе ГЭ эпигенетических факторов, влияющих на регуляцию апоптоза и пролиферации [190, 196].

В 2020 году была опубликована работа Одрянц и соавт., в которой рассматривалось участие miR-210, miR-18a, miR-221, miR-222 в формировании схемы патогенеза гиперплазии эндометрия. Основой формирования патологии эндометрия авторы считают, помимо полиморфизма генов рецепторов ESR1, PRG, повышение экспрессии miR-210, miR-18a, miR-222 и снижение экспрессии miR-221 [55]. Механизм развития гиперплазии эндометрия авторы описали так: «Преобладание гомозиготного «мутантного» аллеля СС полиморфизма PvuII C/T гена ESR1 при ГЭ приводит к снижению чувствительности ERα, а преимущество гомозиготного «мутантного» аллеля ТТ полиморфизма Val660Leu гена PRG вызывает снижение скорости биосинтеза прогестероновых рецепторов и нарушение их чувствительности. Ген ESR1 действует через p68 и p72 на регуляцию miR-222, мишенью которой является PTEN. Действие PTEN направлено на HIF1, который, в свою очередь, активирует выработку пируваткиназы M2. Также ген ESR1 влияет на miR-221, miR-18a, которые регулируют ген ESR1 по обратной связи. При ГЭ существенно увеличена экспрессия онкогенных miR210, miR-18a, miR-222, которая наиболее выражена при АГЭ».

Tu J., Yang H. и соавт. опубликовали в 2021 году литературный обзор, в котором подробно рассмотрели участие кольцевых (циркулярных) РНК (цирРНК) в формировании и функционировании нормального и патологически измененного эндометрия [208]. Авторами показано, что достаточно стабильные и активно экспрессирующие цирРНК могут использоваться в качестве диагностических маркеров и мишеней для лечения патологии эндометрия как при онкологической трансформации, так и при отдельных заболеваниях (эндометриоз) и нарушениях имплантации в протоколах ЭКО [196].

Проведенный анализ имеющихся работ позволил авторам показать, что существует ряд некодирующих РНК, включая микроРНК (miRNAs), длинные

некодирующие РНК (lncRNAs) и кольцевые РНК (circRNAs), которые необходимы для протекания различных биологических процессов; они в том числе участвуют в формировании патологии эндометрия. Было указано, что общее количество циркулярных РНК при раке эндометрия 1–2 степени типа I ниже, чем в нормальном эндометрии. Проведенный эксперимент на животных позволил идентифицировать 21813 цирРНК, из которых 5925 цирРНК активно экспрессировались в стадии пререцептивного эндометрия, а 9078 цирРНК были пререцептивно-специфичными. Дальнейшие исследования показали, что на стадии рецептивного эндометрия отмечаются 334 дифференциально экспрессирующихся цирРНК, которые отсутствуют на пререцептивной стадии. На основании полученных результатов был составлен атлас циркулярных РНК эндометрия, участвующих в имплантации эмбриона [196].

Особого внимания заслуживает механизм возникновения аномальных маточных кровотечений, в формировании которого принимают участие про- и ангиогенные факторы [185, 194, 197]. Изменения экспрессии металлопротеиназы (ММР-9), по данным Middelkup M.A., Don I.E. и соавт. (2023), приводят к aberrантному ангиогенезу и могут быть предиктором рака эндометрия [153].

Аналогичные исследования ангиогенных факторов, участвующих в патогенезе аномальных маточных кровотечений (АМК), проведенные Zhang Xi, Sun C.J. (2017), свидетельствовали о повышении экспрессии металлопротеиназ 2 и 9, сосудисто-эндотелиального фактора и плотности микрососудов эндометрия у женщин с АМК по сравнению с пациентками с регулярным менструальным циклом [212].

Была доказана связь ангиогенных факторов с эстрадиолом. Shang B., Lee V., Yang S.-Y. и соавт. (2013) установили, что эстрадиол может увеличивать экспрессию VEGF и активировать путь ERK1/2, индуцируя экспрессию металлопротеиназ-2/9 [185]. Кроме того, содержание матриксных металлопротеиназ мембранного типа коррелирует с уровнем эстрогеновых рецепторов: наиболее высокое содержание ММП регистрируется ближе к середине менструального цикла у пациенток с гиперплазией эндометрия, в то время как во вторую фазу цикла (или при малигнизации гиперплазии) их содержание существенно снижа-

ется. Параллельно снижается уровень эстрогеновых рецепторов, особенно при утрате гистопатологической дифференцировки ткани [41, 147, 155].

Гистологические исследования гиперплазированного эндометрия показали возможную связь с воспалением, вызванным микробиотой репродуктивного тракта [44]. Так, в исследованиях Walther-António MRS (2016) было установлено, что при гиперплазии эндометрия в полости матки преобладают бактерии родов *Parabacteroides* и *Carnocytophaga*. Эти же бактерии регистрировались в большом количестве у пациенток с карциномой эндометрия. Это позволило авторам предположить, что такой микробный пейзаж присутствует на ранних стадиях канцерогенеза [203].

Отметим, что изменения микробиоты у женщин с онкологической трансформацией эндометрия отмечались значительно раньше. Так, в 1993 году в исследованиях Mikamo H. (1993) было установлено, что у пациенток с различными стадиями рака эндометрия преобладают такие микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides distasonis* и *Prevotella bivia*. В то же время у женщин с нормальным эндометрием наиболее часто регистрировались бактерии *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecalis* [154].

Автор указывает, что гистопатологические изменения эндометрия обусловлены канцерогенным действием масляной и валериановой кислот, вырабатываемых в процессе жизнедеятельности бактерий.

Результаты этих исследований подтверждаются в работе Адамян Л.В. и соавт. (2022). Авторы утверждают, что анаэробная флора составляет около 30,0 % всех выделенных микроорганизмов, среди которых преобладали грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides* spp. Что касается аэробных микроорганизмов, то среди них наиболее часто регистрируются представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности кишечная палочка и грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки) [2].

Во многих исследованиях показано, что у женщин с ГЭ отмечаются в большом количестве кокковая флора, кишечная палочка, анаэробные организмы, присутствующие в полости матки [7, 14, 108].

Позже, с появлением современных технологий, Lu W., He F. и соавт. (2021) путем секвенирования участков V3–V4 гена 16S рРНК (платформа Illumina HiSeq) установили, что у женщин с раком эндометрия наиболее распространенными являются бактерии рода *Micrococcus* (тип *Actinobacteria*). Авторы указывают, что при наличии *Micrococcus* увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов – IL-6 (белок и мРНК) и IL-7 (мРНК). Это исследование подтвердило гипотезу о ведущей роли воспаления в патогенезе рака, обусловленном особенностями микробиоты эндометрия [148].

Заслуживают внимания исследования отечественных ученых. Так, Ворошилина Е.С. и соавт. (2020) на примере 30 пациенток с гиперплазией эндометрия в сравнении с 23 пациентками, страдающими хроническим эндометритом (ХЭ), показали, что полость матки не является стерильной. При этом наблюдается сходство микробного пейзажа в обеих группах. Наиболее часто в образцах эндометрия женщин обеих групп определяли *Lactobacillus* spp. (86,1 %), *G. vaginalis* (26,8 %), *U. parvum* (12,7 %) и микроорганизмы группы *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp. (11,3 %). Другие микроорганизмы присутствовали в единичных пробах. Вопрос о взаимосвязи отдельных групп условно-патогенной микрофлоры с развитием ГЭ, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения [15, 203].

Отметим, что данных, свидетельствующих об участии в канцерогенезе того или иного представителя микробиоты или их сочетания, до настоящего времени не получено, но сочетание ГЭ с ХЭ, особенно в группе женщин репродуктивного возраста, требует особого внимания и дальнейших исследований [32].

Еще одним аспектом патогенеза гиперпластических состояний эндометрия считается метаболический синдром, включающий ожирение, нарушение толерантности к глюкозе (или диабет 2 типа) и связанное с этим состоянием ановуляторное бесплодие [49, 177]. Проведенное в 2020 году обследование 3198 бесплодных женщин, планирующих использовать для наступления беременности вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), позволило Tian Y., Liu Y. и соавт. [191] выявить у 94 (2,94 %) из них гиперплазию без атипии, у 3 (0,093 %) –

АГЭ и у 2 (0,063 %) – рак эндометрия. По данным авторов, у большинства пациентов с гиперплазией эндометрия отмечались аномальные маточные кровотечения. Проведенный многофакторный анализ показал, что все перечисленные факторы – ожирение, АМК и гипергликемия – обуславливают риск развития гиперплазии эндометрия. Причем даже при нормализации индекса массы тела гипергликемия оставалась фактором высокого риска для развития ГЭ [129].

В ряде публикаций показано положительное влияние длительного приема оральных контрацептивов на эндометрий, что тоже необходимо учитывать при определении факторов риска малигнизации и/или направления терапии ГЭ [138].

Данные обследования бесплодных женщин были опубликованы Н.А. Арутюнян и Т.А. Джигладзе (2015), которые представили результаты гистологического исследования и иммуногистохимического анализа соскобов эндометрия. Авторы указывают, что в 69 % случаев бесплодным пациенткам ставился диагноз «гиперплазия эндометрия», в 4 % случаев – «хронический эндометрит», у 11 % женщин были выявлены полипы эндометрия, у 16 % эндометрий находился на ранней стадии фазы секреции. Что касается результатов иммуногистохимического анализа, то у 90 % женщин с бесплодием и гиперплазией эндометрия в фазу пролиферации было зарегистрировано малое количество основных иммунокомпетентных клеток эндометрия (CD56-позитивных клеток), низкая цитотоксическая активность и небольшое количество макрофагов CD68 в эндометрии, отмечалось снижение уровня пролиферации Ki-67 в железах и строме эндометрия, разный уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER > PR), невысокая экспрессия маркера плазматических клеток CD138. Авторы указывают, что экспрессия VEGF выражалась в позитивной реакции в отдельных клетках стромы, а в эндотелии сосудов она отсутствовала [4, 5].

Помимо иммунокомпетентных клеток в развитии ГЭ принимают участие другие цитокины и факторы роста. Достаточно много исследований посвящено роли TNF- α , который является ядерным маркером пролиферации ткани. Так, в исследованиях Жданова А.В., Сухих Г.Т. и соавт. (2003) была выявлена связь между уровнем TNF- α , мРНК эпидермального фактора роста (EGF) и мРНК Fas.

Было установлено, что при развитии АГЭ продукция TNF- α и мРНК EGF снижена, в то время как продукция мРНК Fas повышается. Авторы также выявили особенности продукции интерлейкинов при ГЭ с атипией и без нее, показав, что экспрессия TNF- α , IL-1 β и IL-12 уменьшается лишь при гиперплазии эндометрия без атипии, в то время как экспрессия IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) снижается только при атипической ГЭ. Аналогичные результаты в отношении TNF- α были получены Vaskivuo T.E., Stenbäck F. с соавт. (2002) [28] и другими исследователями [104].

Отметим, что в ранних исследованиях сведения о роли TNF- α были противоречивыми. Так, Tabibzadeh S., Satyaswaroop P.G. и соавт. (1999) указывали на повышение продукции TNF- α . Пролиферация эндометрия в этом случае объяснялась как результат влияния TNF- α на локальный синтез эстрогенов в клетках эндометрия: TNF- α стимулировал стероидогенный фактор 1-го типа (IGF-1) и индуцировал экспрессию ароматазы [190].

Чем больше содержание эстрадиола, тем активнее синтез IGF-1, поэтому его уровень выше в эндометрии при гиперплазии, чем в нормальном пролиферирующем эндометрии [104].

В настоящее время с учетом значимости стероидогенных факторов для структурирования эндометрия выделена система IGF, которая включает рецепторы IGF-1, IGF-2 и белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста и расщепляющие их протеиназы [119, 132, 145, 143].

В течение последних 20 лет широко обсуждаются вопросы участия в патогенезе ГЭ факторов роста, в частности (ФНО- α) эпидермального (ЭФР) и инсулиноподобного (ИФР), про- и противовоспалительных интерлейкинов [180].

В 2003 г. были опубликованы результаты исследования Жданова А.В., Сухих Г.Т. и соавт., авторы указывали, что у женщин с АГЭ снижается экспрессия ФНО- α и мРНК ЭФР, в то же время увеличивается содержание мРНК CD95. Кроме того, было показано, что у пациенток с ГЭ уменьшается экспрессия ФНО- α , IL-1 β и IL-12, в то время как у женщин с АГЭ снижается только экспрессия ИФР-1 [28].

В других работах указывается, что у женщин с ГЭ, наоборот, увеличивается экспрессия ФНО- α , под влиянием которого усиливается локальный синтез эстрогенов и ангиогенез эндометрия и, соответственно, меняется морфологическая структура эндометрия [181, 190].

Что касается эстрогенового влияния на эндометрий, то гиперэстрогения до настоящего времени рассматривается как основной элемент механизма развития ГЭ, а эстрадиол является основным митогеном клеточных структур стромы и эпителия эндометрия [202, 212]. АГЭ считается прогрессирующим моноклональным, мутационным повреждением, часто с независимым от гормонального воздействия локальным ростом [151].

В публикации Прилепской В.Н. (2009) отмечается, что при развитии ГЭ содержание рецепторов эстрадиола в эндометрии достоверно выше, чем в нормальной эндометрии, в то время как содержание прогестероновых рецепторов снижено [64]. Дальнейшие исследования рецепторов эндометрия при различных пролиферативных процессах позволили сделать вывод, что в развитии гиперпластических процессов играет роль не только общее число эстрогеновых рецепторов, но и их вид. Так, в работе G. Huang и соавт. (2009) указывается, что общее число эстрогеновых рецепторов не различалось при АГЭ, ГЭ и аденокарциноме, в то время как доля рецепторов эстрадиола- β была существенно ниже при атипичных и злокачественных формах, чем при простой ГЭ или нормальной эндометрии [132].

Неоднозначны выводы и по прогестероновым рецепторам (ПР). В ряде работ отмечалось снижение экспрессии ПР, однако данные исследований И.О. Макарова и соавт. (2012) свидетельствовали о том, что в железах и строме эндометрия при развитии АГЭ повышается уровень и ЭР, и ПР (изоформы А и В) [50].

В эксперименте на животных, которым блокировали рецепторы прогестерона, было установлено, что прогестерон оказывает влияние на рецепторы стромы, подавляя клеточную пролиферацию, вызванную эстрогенами, в то время как на рецепторы эпителиальных клеток, пролиферирующие под дей-

ствием эстрогенов, ингибирующего действия прогестерон не оказывает [165]. Таким образом, абсолютный или относительный дефицит прогестерона вызывает пролиферацию желез в строме [172].

Эти сведения позволили предположить, что существуют следующие механизмы участия прогестерона в формировании ГЭ: прогестерон может блокировать синтез митогенных медиаторов (эстрадиола) в клетках стромы; может активировать паракринные ингибиторы роста (в частности, ФНО- α , ИФР, ЭФР, интерлейкины); может ингибировать действие рецепторов ЭР- α (как было указано выше) посредством механизмов, не связанных с транскрипцией [145, 181].

Отметим, что на клеточном уровне модуляторами эстрогеновых рецепторов являются также тиреоидные гормоны, нарушение выработки которых, вызывая гипо- или гипертиреоидное состояние, приводит к изменению гипоталамо-гипофизарной регуляции, ановуляции, гиперэстрогении и дефициту прогестерона [88]. Так, исследования Г.Ю. Мкоян и соавт. (2020) подтвердили эффективность лечения ГЭ препаратами левотироксина, назначаемыми при гипотиреозе. Авторы указывают, что терапия гиперплазии эндометрия у пациенток с гипотиреозом прежде всего должна заключаться в коррекции нарушений функции щитовидной железы [54].

Эндогенные и ятрогенные источники эстрогенов также участвуют в формировании ГЭ и процессах канцерогенеза. Заслуживают внимания такие состояния, как ожирение, метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эстрогенсекретирующие опухоли яичника, синдром Линча (наследственная форма колоректального рака) [69, 126]. Все перечисленные состояния сопровождаются хронической ановуляцией и соответственно гиперэстрогенией [23, 51, 187, 199].

Что касается ятрогенной гиперэстрогении, наиболее исследовано влияние тамоксифена, применяющегося при лечении рака молочной железы [9]. При использовании тамоксифена в силу его сродства к эстрогеновым рецепторам стимулируется пролиферация. Установлено, что тамоксифен имеет дозозависимый эффект. Поскольку в строме эндометрия эстрогеновых рецепторов мало,

эффект активной пролиферации достигается преимущественно у пациенток, принимающих препарат длительно и в больших дозах [9].

В репродуктивном возрасте ГЭ также связывают с хроническим эндометритом (ХЭ), который не только может быть триггером развития ГЭ, но и существенно меняет рецепцию всех слоев эндометрия, вызывая необходимость дифференциации лечебных воздействий [92].

По данным многих исследований, развивающаяся дисфункция гормонально-рецепторных систем эндометрия при хроническом воспалении является одним из механизмов нарушения пролиферации и секреции эндометрия, что в свою очередь приводит к развитию ГЭ [31, 33, 48]. При хроническом эндометрите гистологически регистрируется изменение ангиоархитектоники ткани эндометрия, наблюдаются процессы склерозирования и гиалиноза, нарушается нормальная циклическая трансформация функционального слоя эндометрия [34, 35, 40].

Отмеченные Шуршалиной А.В. (2007) общие изменения клеточной пролиферации и апоптоза клеток эндометрия, нарушение баланса цитокинов и факторов роста позволили выделить основные характеристики клеточной реакции при воспалении и формировании ГЭ [92]. ХЭ является наиболее частой причиной бесплодия и невынашивания беременности, поэтому вопросы изменения гистологической структуры эндометрия, профилактики и лечения ГЭ у этого контингента пациенток чрезвычайно значимы.

Довольно часто ГЭ сочетается с эндометриозом: в различных источниках указано, что у пациенток с эндометриозом ГЭ верифицируется в 20–30 % наблюдений и может служить самостоятельным фактором бесплодия [80, 81].

Имеются сведения о влиянии гиперандрогении, обусловленной функциональными нарушениями коры надпочечников, на состояние эндометрия. Показано, что ановуляция и конвертация андрогенов в эстрон может оказывать влияние на пролиферацию эндометрия [18, 150, 184].

Отметим, что выявление ГЭ на доклинических стадиях развития крайне важно для пациенток репродуктивного возраста, поскольку лечебные воздей-

ствия на этом этапе минимальны и эффективны, а репродуктивный прогноз благоприятен [3, 89].

Таким образом, в репродуктивном возрасте наиболее значимыми факторами, способными оказать влияние на формирование и течение ГЭ, являются ановуляция, обусловленная различными причинами, и как следствие – гиперэстрогения, а также изменения структуры и рецептивности эндометрия, вызванные хроническим воспалительным процессом [17, 23, 47]. Дифференциация указанных патологических состояний, их профилактика, лечение и предупреждение малигнизации являются актуальной проблемой гинекологии.

1.2. Дифференциальная диагностика гиперплазии эндометрия.

Патоморфологические предикторы нарушения репродуктивной функции

Как уже было сказано, в последние годы клиницисты руководствуются классификацией ГЭ, включающей гиперплазию эндометрия без атипии (ГЭ) и гиперплазию эндометрия с атипией (АГЭ) [98, 175]. Такое распределение всех гиперпластических процессов, происходящих в эндометрии, обусловлено различием морфологических признаков ГЭ и неоднозначной трактовкой гистологической картины [193].

В настоящее время установлено, что для ГЭ характерно увеличение соотношения желез эндометрия и стромы в сочетании с нерегулярной пролиферацией желез [27, 195].

На этапе первичного установления диагноза из неинвазивных вмешательств широко используется рутинная ультразвуковая диагностика (УЗД). Современные технические возможности позволяют четко определять толщину М-эхо, структуру и слоистость эндометрия. Одним из ведущих ультразвуковых критериев ГЭ является увеличение толщины эндометрия, не связанное с фазой менструального цикла [6, 59, 129]. При этом в случаях малигнизации толщина эндометрия максимальна [130]. Наиболее часто в описании эндометрия присутствуют такие определения, как повышенная эхогенность, неоднородная губча-

тая эхоструктура с множественными мелкими анэхогенными включениями и эффектом акустического усиления. Средняя толщина эндометрия достигает 18–20 мм. Что касается рака эндометрия, то наибольшую диагностическую ценность имеют результаты доплерографии, при проведении которой в большинстве случаев наблюдается низкоскоростной кровоток в спиральных артериях и резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях. Кроме того, одним из ведущих маркеров карциномы эндометрия считаются гиперваскуляризация субэндометриальной зоны и мультисосудистый кровоток в зоне поражения [60, 66]. Инвазия опухоли, которая при УЗИ визуализируется как нечеткий и неровный контур эндометрия, не считается специфическим критерием, поскольку отдифференцировать ГЭ от аденомиоза и/или субмукозной множественной миомы матки достаточно сложно. Нередко специалистами ультразвуковой диагностики выявляется серозометра, увеличение объема которой на фоне проводимого лечения также расценивается как критерий возможного рака эндометрия [93].

Широко обсуждается комбинированное применение цветного доплеровского картирования и режима объемного сканирования, которое позволяет расширить диагностические возможности, повысить чувствительность, специфичность и точность диагностики [79].

Отметим, что УЗИ считается методом первой линии в диагностике ГЭ и позволяет сделать заключение о возможной патологии. Однако подтверждение диагноза возможно только при морфологическом исследовании [6].

В 2023 г. Ю.С. Фроловой и соавт. была предложена программа «Клинико-анамнестические факторы для ранней диагностики гиперплазии эндометрия», основанная на клинико-морфологических показателях 900 пациенток в возрасте 20–70 лет. Чувствительность предложенного способа выявления ГЭ составила 88,7 %, специфичность – 92,6 %. Авторы предлагают рутинно использовать предложенную программу на первичном этапе диагностики ГЭ [85].

В последние десятилетия также эффективно используется МРТ, которая позволяет выявить злокачественные образования с хорошей чувствительно-

стью (91,7 %). Вместе с тем клиницисты отмечают низкую специфичность МРТ при характеристике злокачественного процесса (8 %), в связи с чем результаты МРТ у женщин с патологией эндометрия нуждаются в дальнейшем подтверждении [158].

К неинвазивным методам диагностики можно отнести анализ менструальных выделений, предложенный Е.Г. Шваревым и соавт. (2022, 2023 гг.). Авторы предложили использовать для диагностики морфологическую картину фасциальной ткани больных с ГЭ, формирующуюся в процессе высыхания менструальных выделений. По мнению исследователей, менструальные выделения могут нести ценную информацию, поскольку представляют собой биологическую жидкость (БЖ), секретируемую непосредственно патологически измененным органом. Авторы указывают, что морфологическая картина фасций зависит от химического состава менструальных выделений и дает обобщенную информацию о состоянии эндометрия [90, 91].

В настоящее время именно морфологические описания препаратов, полученных путем эндометриального лаважа или пайпель-биопсии, являются основой диагностики патологических изменений эндометрия.

Морфологическая картина ГЭ отражает изменения железистых элементов, их повышенную сложность, веретенообразность клеток стромы, которые сдавливаются измененными железами. При этом сохраняется структурность эпителиальных клеток, наблюдается преобладание объема желез относительно объема стромы. Регистрируются изменения плотности микрососудов эндометрия (MVD, усл. ед/мм²) [46, 70, 189].

В случаях развития АГЭ в эндометрии выражена эпителиальная пролиферация, железы утрачивают структурность, регулярность расположения и приобретают причудливую форму; эпителий, выстилающий железы, крупный, со светлой цитоплазмой, с нарушениями полярности расположения гиперхромных ядер [107]. Многие авторы отмечают, что дифференцировать АГЭ с высокодифференцированным раком эндометрия крайне сложно, морфологи ориентируются на присутствие большого количества атипичных желез среди фрагментов эндометрия, считая это одним из признаков рака [52, 53, 117, 118].

ГЭ нередко сочетается с эндометритом. В этом случае морфологическая картина характеризуется разрастанием стромы эндометрия, дистрофическими изменениями эпителиоцитов и желез, полиморфно-клеточной инфильтрацией, фибробластической перестройкой стромы и сосудов, моноядерной инфильтрацией [33, 57].

По данным Е.Л. Казачкова и соавт. (2019), при сочетании ГЭ с эндометритом может отмечаться как повышенная пролиферативность, так и антипролиферативная активность клеток эндометрия. Иммуногистохимические исследования свидетельствовали о коэкспрессии Ki-67 и p16INK4a, что авторы рассматривали как сигнал нарушения клеточного цикла. По их мнению, наличие максимальных уровней экспрессии Ki-67 и p16INK4a в образцах ткани эндометрия, полученных у пациенток с рецидивирующей ГЭ, может стать основой для разработки программы с целью оценки риска рецидива ГЭ [34].

Что касается атипической гиперплазии, то в исследованиях Г.М. Савельевой и соавт. (2018) было достоверно определено, что у женщин репродуктивного возраста с раком эндометрия происходит снижение экспрессии рецептора эстрогена по сравнению с пациентками с нормальным эндометрием; кроме того, при прогрессировании стадии рака и увеличении глубины инвазии экспрессия эстрогена еще более снижается [72]. Вместе с тем в настоящее время не существует универсального маркера рецепторного статуса при переходе АГЭ в РЭ.

D'Angelo E. и соавт. (2021) провели иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, забранного у 79 пациенток с АГЭ, перенесших гистерэктомию с интервалом в 1 год. Целенаправленное секвенирование было проведено в 11 образцах. Были исследованы гены, участвующие в канцерогенезе эндометрия, включая гены репарации несовпадения (MMR) и ARID1A, PIK3CA, PTEN, KRA и CTNNB1. Дефицит MMR был обнаружен у 3 из 79 пациенток, при этом отмечается, что ни один из генов не показал мутационной нагрузки, достоверно связанной со степенью ядерной атипии [114].

Проведенные Zahoor M. и соавт. (2017) исследования показали, что аномальная экспрессия белка MMR у молодых женщин с АГЭ или РЭ (FIGO 1) предсказывает снижение чувствительности эндометрия к прогестинам [210].

В литературе последних лет широко обсуждаются различные маркеры клеточной регуляторной активности. Наиболее исследованными на сегодняшний день в аспекте прогнозирования перехода от АГЭ к аденокарциноме эндометрия являются Ki-67, Bcl-2, p53 и E-cadhaegin. Кроме того, значимое влияние на пролиферацию оказывают рецепторы к эстрадиолу и прогестерону [76, 101, 161, 182].

Hu J.L. и соавт. (2022) создали три прогностические модели, включающие 9 генов (FOXO1, IRS2, PDGFC, DIO2, SOX9, BCL11, APOE, FYN и KLF4) с общей прогностической ценностью выше 90 %. Авторы представили потенциальные прогностические модели, которые могли бы помочь выявить нечувствительных к прогестину пациенток с АГЭ и раком эндометрия до проведения лечения, направленного на сохранение фертильности [131]. Высокий уровень мутаций у женщин с АГЭ, увеличивающий риск малигнизации, был отмечен также в исследованиях Weng C. и соавт. (2022) [206].

А.И. Пашов и соавт. (2016) провели обследование 50 пациенток с АГЭ и высокодифференцированной аденокарциномой I стадии без инвазии эндометрия, в ходе которого было установлено, что показатели экспрессии маркеров: пролиферации (Ki-67), апоптоза (Bcl-2), регуляции клеточного цикла (p53) – при аденокарциноме в 2 раза превышали показатели экспрессии этих маркеров при АГЭ. При этом среднее значение экспрессии E-cadherin при АГЭ составляло 2,7 балла, а при аденокарциноме – 1,7 балла. Авторы считают, что указанные маркеры достаточно хорошо отражают адгезию эпителиальных и эндотелиальных клеток. Они также указывают, что снижение экспрессии E-cadhaegin *in vitro* коррелирует с агрессивным фенотипом раковых клеток и изменения этого показателя могут использоваться в прогнозе малигнизации АГЭ [61].

Поскольку в нашей работе проводится исследование эндометрия у пациенток, планирующих в дальнейшем реализацию детородной функции, то особый интерес представляли исследования рецептивности эндометрия у женщин, входящих в протоколы ЭКО, а также минимально травматичные способы диа-

гностики состояния эндометрия. В аспекте информативной диагностики, особенно на этапах контроля проводимой терапии, можно выделить цитологические исследования. В 2016 году на Международном конгрессе цитологов в Йокогаме (Япония) была принята так называемая Йокогамская система (The Yokohama System (TYS) интерпретации эндометриальной патологии в цитологических образцах, приверженцы которой утверждают, что информативность результатов исследования эндометрия методом жидкостной цитологии связана с хорошей сохранностью клеток и отсутствием загрязнения элементами крови или воспаления, которое часто обнаруживается при иммуногистохимическом исследовании биоптатов [39]. Таким образом, метод жидкостной цитологии может стать альтернативой гистологическому исследованию эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

В подавляющем большинстве работ исследуются механизмы озлокачествления и дифференциации структурных изменений эндометрия, позволяющих прогнозировать малигнизацию ГЭ [163, 167, 176]. В то же время проблема рецептивности эндометрия и прогнозирование ее восстановления для последующей беременности становятся все более актуальными [134].

В 2024 г. An H., Li T. и соавт. опубликовали данные об исходах беременности у пациенток с ГЭ и АГЭ, вошедших в протоколы ЭКО. Авторами указано, что у пациенток с ГЭ лучшие результаты были получены при использовании длинного протокола (протокол ранней фолликулярной пролонгации). Заслуживает внимания подготовка к проведению ЭКО. В течение 3–6 месяцев до стимуляции пациентки с ГЭ получали мегестрол в дозе 160 мг/сут, а ультразвуковое исследование и биопсию эндометрия им проводили каждые 6 месяцев до тех пор, пока две последовательные биопсии не показали нормальный результат. Пациенткам с АГЭ проводилась гистероскопия и резекция очага поражения с последующим введением внутриматочной системы, содержащей левоноргестрел (Mirena; Bayer Oy) и/или мегестрол ацетат (160–320 мг/сут), а ультразвуковое исследование и биопсия эндометрия выполнялись каждые 3 месяца до получения двух последовательных нормальных результатов [95].

Отметим, что это исследование на сегодняшний день – *единственная работа*, в которой приведены в сравнении варианты различных протоколов ЭКО и масштабно оценены последствия реализации репродуктивной функции у пациенток с ГЭ, забеременевших при помощи ЭКО.

В 2023 году была опубликована обзорная статья Серовой О.Ф. и соавт., в которой представлен анализ исследований, направленных на изучение возможностей сохранения детородной функции женщин с начальными формами карциномы эндометрия и АГЭ. Авторами предложен алгоритм принятия решения о возможности консервативного лечения АГЭ, основанный на сохранении овариального резерва, транспозиции яичников, и вариант подсадки криопреципитированной ткани яичников. Очевидно, что такая тактика подразумевает сохранение матки и эндометрия [74].

В этой же статье опубликованы данные исследований, проведенных в период с 1994 года по настоящее время, о частоте и исходах беременностей, наступивших у таких пациенток естественным путем или в результате ВРТ. В среднем частота наступления беременности после консервативного лечения составляет 30–35 % [124, 125], а частота родов не достигает 50 % [122].

В наступлении и вынашивании беременности определяющее значение имеет состояние эндометрия и возможность взаимодействия с бластоцистой в процессе имплантации [191]. В течение последних 20 лет, как только появилась техническая возможность регулировать процессы наступления беременности с применением ВРТ, проводятся исследования, направленные на понимание механизмов этой регуляции [111, 120, 121].

Как было указано выше, эндометрий отвечает структурными изменениями на действие циркулирующих в крови стероидных гормонов посредством активации рецепторов – ЭР (подтипы ЭР- α и ЭР- β) и ПР (подтипы А и В). Доказано, что подтипы стероидных гормонов имеют схожую структуру, но регулируются различными мРНК [116]. Что касается ЭР, то наибольшая экспрессия подтипа α регистрируется в преовуляторный период, подтипа β – в периовуляторный период. Эта последовательность, по-видимому, связана с ангиогенезом,

который обеспечивает имплантацию и дальнейшее (в случае наступления беременности) развитие хориона. Отметим, что ЭР- α экспрессируется в периваскулярных клетках стромы, а ЭР- β – в эпителиальных клетках эндометрия, стромы, эндотелиоцитах и сосудистых стенках [144]. ЭР- β не только участвует в ангиогенезе, но и является наиболее важным гормоном для прогрессирования беременности и процесса родов [139]. В ранних работах К.Ф. Koehler, L.A. Helguero (2005) показано, что ЭР- α обеспечивает процессы пролиферации, а ЭР- β – процессы секреции наряду с прогестероном. В свою очередь прогестерон подавляет экспрессию ЭР- α и одновременно увеличивает экспрессию ЭР- β [139].

Подтипы прогестероновых рецепторов имеют единое генное происхождение, но состоят из двух лиганд-связывающих форм, различающихся N-концами [145]. В период беременности наиболее важным является ПР-А, расположенный преимущественно в строме эндометрия. Этот подвид отвечает за образование децидуальных клеток из стромальных [110]. Дифференцировка децидуальных клеток сопровождается продукцией значительного количества факторов роста, цитокинов и нейропептидов, что завершает подготовку эндометрия к имплантации бластоцисты и формирует так называемое окно имплантации [160]. В середине секреторной фазы, в пик секреции прогестерона и экспрессии в эндометрии факторов роста и цитокинов, образуются пиноподии [105]. Одновременно активируются процессы апоптоза в железах и строме эндометрия, которые запускаются после снижения в крови концентрации эстрадиола β и прогестерона и соответственно ЭР и ПР в эндометрии. Апоптоз сопровождается развитием ишемии, которая наряду с апоптозом регулируется ФНО- α (Пальцев, 2008). Реализация клеточной смерти зависит от соотношения экспрессии антиапоптотических (Bcl-2) и проапоптотических (BAX, Fas/FasL) белков. Иммуногистохимическими маркерами клеточной гибели являются специфические ферменты каспазы, наиболее значимыми из которых являются каспаза-2, 3 и 10 [58].

Что касается факторов роста и цитокинов, то основную роль в пролиферации всех структур эндометрия играют эпидермальный фактор роста (ЭФР),

фактор роста фибробластов 1 и 2 (они являются основными в инициации ангиогенеза), сосудисто-эндотелиальный фактор и инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 [174].

Таким образом, нарушения любого звена регуляции этих процессов (изменение уровня эстрадиола или прогестерона в периферической крови, изменение экспрессии ЭР или ПР и/или соотношения Bcl-2 и BAX, Fas/FasL, изменение генетического контроля продукции цитокинов) приводят к структурным клеточным изменениям в эндометрии.

С учетом вышеизложенного нами был проведен анализ современных методов восстановления нормальной функции эндометрия, что важно для женщин репродуктивного возраста, перенесших ГЭ и планирующих деторождение.

1.3. Подходы к лечению и профилактике рецидива гиперплазии эндометрия у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции

Рассматривая проблемы формирования и течения гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте, следует отметить, что даже при консервативном лечении требуется неоднократное хирургическое вмешательство для оценки проводимой терапии [36, 141].

В актуальных клинических рекомендациях представлены протоколы лечения АГЭ, включающие 3–4 вмешательства – офисную гистероскопию и/или диагностическое выскабливание, кроме того, широко используется пайпель-биопсия, что существенно травмирует эндометрий и отражается на его архитектонике [24]. Как следствие подобных вмешательств достаточно часто (до 30–34 %) развивается гипоплазия эндометрия, которая, в свою очередь, может являться причиной бесплодия и/или невынашивания беременности [30]. Такой подход и повторная биопсия эндометрия оправданны, поскольку, во-первых, при АГЭ необходимо полное удаление измененного эндометрия, а во-вторых, достаточно велика вероятность присутствия в пуле атипических клеток раковых клеток, которые выявляются при повторной диагностической биопсии [37].

В связи с изложенными особенностями консервативного лечения пациенток с ГЭ и АГЭ требуют подробного изучения.

Общепризнанным «золотым стандартом» оценки эффективности схемы терапии считаются рандомизированные контролируемые исследования, результаты которых экстраполируются на общую популяцию.

В настоящее время в процессе консервативного лечения широко используются прогестагены: медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, норэтистерон, дидрогестерон, 17 α -оксипрогестерон капронат; аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (аГтРГ) и левоноргестрел, содержащийся во внутриматочной терапевтической системе [82, 136, 146].

Выбор прогестагенов основан на их многовекторном влиянии на регуляторные механизмы [152]. Основные направления: подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции, которое вызывает стойкую ановуляцию и снижение уровня эстрадиола в периферической крови; децидуализация стромальных клеток и атрофия железистого компонента эндометрия; активация 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, которая катализирует 17-кетостероиды и 17 β -гидроксистероиды, участвующие в стероидогенезе и метаболизме стероидов [170, 184]. В результате снижается уровень эстрадиола за счет его конвертации в эстрон [142]. Клиническими эффектами прогестагенов являются подавление пролиферации, ангиогенеза и реакции воспаления [128].

Zayem F. и соавт. (2024) опубликовали результаты использования мегестрола ацетата у 15 женщин репродуктивного возраста с АГЭ и начальной стадией рака эндометрия. Авторы утверждают, что экспрессия стероидных рецепторов может использоваться в качестве возможного биомаркера ответа на прогестагенную терапию у таких пациенток. В своей работе они отметили, что 46,6 % образцов эндометрия показали сильную положительную реакцию на экспрессию андрогеновых, прогестероновых и эстрогеновых рецепторов при биопсии до лечения, и только у 20 % из них сохранялась сильная положительная реакция на 3 рецептора после лечения. У пациенток, чей организм успешно ответил на лечение, после терапии наблюдалось значительное снижение экспрессии всех рецепторов ($p = 0,009$) [211].

В 2022 году S. De Rosso, D. Buca и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, в котором оценивалось действие медроксипрогестерона ацетата (МПА) на эндометрий фертильных женщин с раком эндометрия и АГЭ. Исследование проводилось в 16 медицинских учреждениях. В течение 26 недель 28 пациенткам с карциномой эндометрия IA стадии и 17 пациенткам с АГЭ ежедневно перорально вводили 600 мг МПА с низкой дозой аспирина. Гистологическое исследование эндометрия проводили на 8-й и 16-й неделе лечения. Тем женщинам, организм которых положительно ответил на терапию МПА, далее была назначена эстроген-прогестиновая терапия. В процессе 3-летнего наблюдения авторами были получены следующие результаты: из 12 беременностей нормальными родами закончились 7. У 47 % женщин в период от 7 до 36 месяцев был выявлен рецидив заболевания [115].

Рассматривая проблему сохранения фертильности пациенток, получающих гестагены, Qin Y., Yu Z. и соавт. (2016) обобщили данные 25 статей, описывающих результаты лечения 445 пациенток. Авторы указывают, что частота регресса заболевания составила 82,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 75,3–88,7 %), частота рецидивов – 25,0 % (95 % ДИ 15,8–35,2 %), частота наступления беременности – 28,8 % (95 % ДИ 22,5–35,5 %) и частота живорождений – 19,6 % (95 % ДИ 12,8–27,4 %) [169].

Заслуживают внимания вопросы, касающиеся дозировки и продолжительности введения прогестинов [97, 146, 152]. Несмотря на достаточно широкое применение прогестинов, практически все препараты при длительном использовании дают такие побочные эффекты, как мастодиния, повышение массы тела за счет задержки жидкости [27].

Применение в малых дозах увеличивает, а в высоких – подавляет выработку гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе и соответственно биосинтез гонадотропных гормонов гипофиза, в связи с чем тормозится овуляция [17]. Прогестины стимулируют липопротеиновые липазы, способствуют увеличению запасов жира, повышению уровня базального и индуцированного инсулина, утилизации глюкозы, накоплению в печени гликогена, выработке альдостерона, вызывают гипоазотемию и гиперазотурию [37, 100].

Как было указано выше, механизм действия прогестинов реализуется через ядерные, мембранные и митохондриальные ПР (А и Б).

В работе Каревой и соавт. (2021) показано, что, связываясь с ядерными рецепторами, гестагены вызывают так называемые геномные эффекты в органах-мишенях, в том числе в эндометрии [38].

Кроме того, доказано иммуномодулирующее действие прогестинов, что очень важно для пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность. Наиболее важным свойством прогестинов является подавление избыточного иммунного ответа путем ингибирования активации и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенные и иммунные стимулы.

Arab H., Alharbi A.J. и соавт. (2019) отмечают, что прогрессирующая беременность сопровождается подавлением активности Т-хелперов 1-го типа и усилением активности Т-хелперов 2-го типа. В работе отражено положительное влияние различных прогестинов на сохранение беременности и предупреждение преждевременных родов [96].

Если рассматривать влияние на канцерогенез, что важно для пациенток с АГЭ, то можно констатировать, что действие прогестинов связано со снижением количества прогестероновых рецепторов pPR-A и эстрогеновых ER- β , индукцией апоптоза за счет стимуляции продукции активных форм кислорода в высоких дозах [83, 99].

Т.А. Федотчева (2021) показала, что мегестрол и медроксипрогестерон ацетат в высоких дозах оказывают прямое рецептор-опосредованное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, а в низких дозах снижают секрецию эстрогенов и соматотропина, повышают продукцию факторов некроза опухоли. Согласно полученным автором данным прогестагены индуцируют компоненты системы Fas/FasL и таким образом увеличивают чувствительность клеток-мишеней к апоптотическим сигналам, запускают митохондриальный путь апоптоза [84].

Что касается левоноргестрела, то одним из механизмов его влияния является стимуляция синтеза протеина-3 – белка, связывающего инсулиноподобный

фактор роста (IGFBP-3). Эстрадиол стимулирует экспрессию гена IGF-I, а экспрессия гена IGF-II связана с децидуализацией эндометрия [87, 180].

При снижении чувствительности эндометрия к эстрадиолу пролиферация ткани замедляется, железы атрофируются, строма децидуализируется, формирование спиральных артерий подавляется [149].

Mittermeier T., Farrant C. и соавт. (2020) провели поиск в базах данных специализированного реестра Кокрановской группы по гинекологии и фертильности (CGF), CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL и PsycINFO и проанализировали 13 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали 1657 пациенток. Исследования были посвящены сравнительной оценке эффективности и безопасности применения ВМС с левоноргестрелом у пациенток с ГЭ и АГЭ. Авторами отмечалось низкое качество исследований, отсутствие «слепого метода» выборки участников исследования. Полученные выводы авторы формулируют следующим образом: имеются доказательства среднего уровня того, что лечение посредством ВМС (левоноргестрел), применяемое в течение трех-шести месяцев, более эффективно, чем введение прогестagens другим путем. Имеются слабые доказательства эффективности лечения в краткосрочной перспективе (до шести месяцев) и в долгосрочной перспективе (до двух лет). Помимо этого применение ВМС с левоноргестрелом может быть связано с большим количеством кровотечений/кровянистых выделений (ОШ 2,13, 95 % ДИ 1,33–3,43; I² = 78 %; 3 РКИ, 428 участников) и меньшей тошнотой (ОШ 0,52, 95 % ДИ 0,28–0,95; I² = 0 %; 3 РКИ, 428 участников) по сравнению с внутриматочными гестагенами. Таким образом, заключают авторы, не было достаточных доказательств для того, чтобы делать выводы относительно побочных эффектов, связанных с использованием устройства, или затрат, или ресурсов [156].

Терапевтическое действие гонадолиберина на ГЭ и АГЭ основано на подавлении гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Это приводит к снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, подавляется функция яичников и снижается секреция эстрадиола [201]. Таким

образом, устраняется основное патогенетическое звено – гиперэстрогения, стимулирующая процессы пролиферации в эндометрии.

Помимо центрального действия механизм действия аГнРГ основан на аутокринной и паракринной регуляции пролиферации и подвижности клеток эндометрия [207]. Гонадолиберины влияют на скорость клеточной пролиферации и апоптоза, экспрессию белков клеточного цикла, факторов роста, цитокинов, протеаз и ингибиторов протеаз в эндометрии [109, 200]. Кроме того, введение аГнРГ в ановуляторном цикле вызывает дисбаланс в эндометриальной экспрессии ЭР и ПР с глубоким антимитотическим эффектом по сравнению с эндометрием в овуляторном цикле [106].

Вместе с тем в репродуктивном возрасте длительность лечения аГнРГ ограничена в связи с развитием побочных эффектов вследствие возникающего эстрогендефицита [67]. С учетом многовекторного положительного эффекта аГнРГ в ингибировании гиперпластических процессов в эндометрии в настоящее время у женщин, планирующих сохранение репродуктивной функции, широко применяется комбинация аГнРГ и ВМС, содержащих левоноргестрел [164].

Учитывая влияние прогестинов и левоноргестрела на различные механизмы подавления пролиферации и апоптоза, в последнее десятилетие клиницисты активно используют комбинации препаратов аГнРГ с ВМС, высвобождающим левоноргестрел [65].

В аналитическом обзоре О.Ф. Серовой, Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2023) приведены сведения о применении указанной комбинации в многоцентровых исследованиях для лечения начальных стадий рака эндометрия (РЭ). Авторы отмечают, что продолжительность введения препаратов определяется индивидуально, однако положительный эффект возникает в течение 2–9 месяцев [74]. Что касается эффекта от проведенного лечения после отмены препаратов – длительность его неизвестна, хотя имеются отдельные работы, в которых указывается интервал от 15 до 35 месяцев до возникновения рецидива РЭ [103, 166]. По данным многих исследований, риск рецидива РЭ независимо от первичного ответа на лечение составляет 24–41 % [140].

Gallos I.D. и соавт. (2012) представили метаанализ 32 исследований, в которых приняли участие 408 женщин с РЭ, им проводилось консервативное лечение в целях сохранения детородной функции. Анализ показал, что у 301 женщины произошел регресс с общим показателем регрессии 76,2 % (95 % ДИ 68–85,3 %). У 29 (10,8 %) из 267 этих женщин были отмечены рецидивы через 11–76,5 месяцев после окончания терапии. Авторы указывают, что у 89 (40,6 %) женщин после первоначального регресса произошел рецидив во время наблюдения [123].

Метаанализ 26 исследований, в процессе которых сообщалось об исходах беременности, показал, что из 325 женщин, проходивших фертильно-щадящее лечение РЭ, у 75 женщин было по крайней мере 1 живорождение, при этом общий коэффициент живорождения составил 28 % (95 % ДИ, 21,6–36,3 %) с минимальной гетерогенностью [123].

В последние годы наряду с традиционными средствами лечения ГЭ применяются негормональные препараты. В частности, широкое применение как в монотерапии, так и в сочетании с другими средствами нашел препарат индол-карбинол. Авторы, проводившие исследования эффективности негормональной терапии, указывают на то, что индол-карбинол способен изменять метаболизм эстрогена и дальнейшие клеточные эффекты [9, 78, 86].

Кроме индол-3-карбинола рассматривались результаты применения в комплексном лечении ГЭ и АГЭ метформина, особенно у пациенток с СПКЯ. Имеются исследования по применению метформина в сочетании с внутриматочными системами, содержащими левоноргестрел [162]. Однако авторы не подтвердили эффективности применения метформина в терапии гиперпластических процессов. В имеющихся аналитических обзорах указано, что подтверждения антипролиферативной эффективности не было ни в одном исследовании, проведенном с соблюдением принципов доказательной медицины [102, 127].

Рассмотренные выше исследования свидетельствуют о том, что консервативное лечение АГЭ и РЭ в репродуктивном возрасте вполне возможно, однако

существует мнение, что после использования аГнРГ в качестве монотерапии или в сочетании с ВМС, выделяющей левоноргестрел, или после применения в комбинации прогестинов лучшие результаты в плане наступления беременности и деторождения показывают женщины, вступающие после окончания лечения гиперплазии в программы ВРТ [68, 73, 77].

Вместе с тем имеется мнение, что множественные внутриматочные диагностические вмешательства (неоднократные гистероскопии, эндометриальный лаваж, пайпель-биопсии) вызывают повреждения эндометрия, что приводит к хроническому эндометриту, образованию внутриматочных синехий и нарушению рецепторного аппарата эндометрия [45]. Все это в дальнейшем отражается на фертильности и вынашивании беременности [75].

В связи с изложенным основной задачей современной гинекологии в плане сохранения репродуктивной функции у женщин, страдающих ГЭ и АГЭ, является не только профилактика малигнизации и развития РЭ, но и восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и регуляции менструального овуляторного цикла, восстановление рецептивности эндометрия и устранение патологических связей, нарушающих процессы клеточного апоптоза, мешающих наступлению и вынашиванию беременности, чему и посвящено настоящее исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и материалы 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. (бинарной). Перед включением в группы женщинам предлагалось дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Поскольку исследование продолжалось достаточно долго, все обследования и лечебные мероприятия проводились в соответствии с действовавшими в тот или иной период приказами и клиническими протоколами: Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 670н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при атипичной гиперплазии и злокачественных новообразованиях тела матки 0, IA-C, IG1-3 стадии (лапароскопические операции)» (зарегистрировано в Минюсте России 14.02.2013 N 27074); Приказ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (до 2020 года); Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; Приказ Министер-

ства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями); «Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология» (под ред. В.И. Кулакова), 2005 г.

Критериями включения в группы сравнения являлись: 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: здоровые 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 2 группы сравнения – с гиперплазией без атипии и с атипической гиперплазией. В контрольную группу вошли здоровые женщины, вступающие в протоколы ЭКО в связи с мужским бесплодием.

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 (рис. 1).

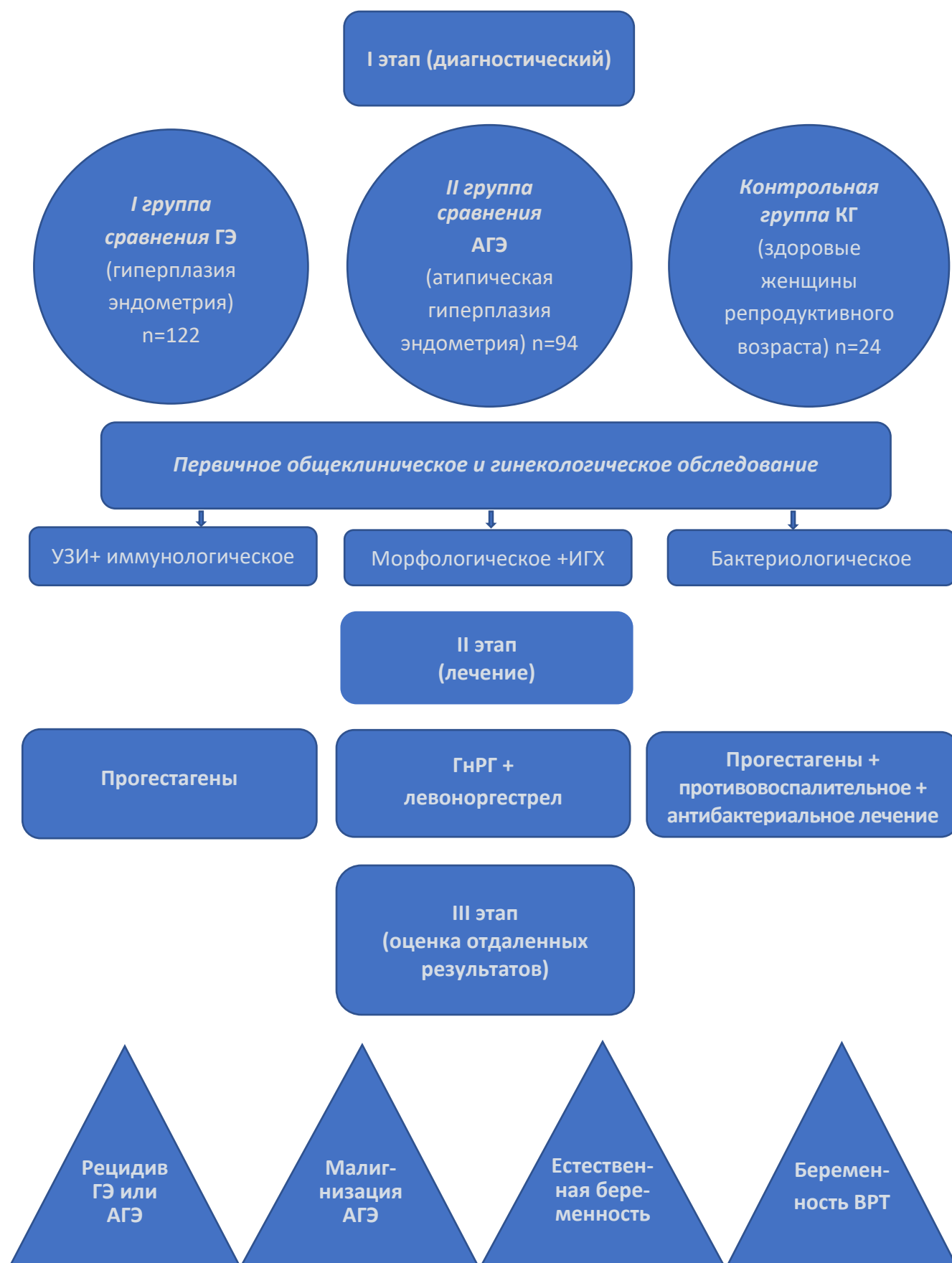


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все полученные результаты обследования женщин вносились в электронную базу данных и впоследствии обрабатывались в соответствии со статистическими методами доказательной медицины.

2.2. Методы ультразвуковой диагностики

Ультразвуковое исследование является методом диагностики гиперплазии эндометрия первой линии. УЗИ проводилось на 5–7 день менструального цикла по стандартному алгоритму. Начинали с применения В-режима («серая шкала»), затем при обнаружении патологического образования использовался режим ЦДК, далее в случаях наличия кровотока в патологическом образовании присоединялось доплерометрическое исследование. На основании всех параметров формировалось заключение.

При проведении ультразвукового исследования на базе ГБУЗ «МЦ Династия» использовался аппарат Voluson E10. Это оборудование премиум-класса, предназначенное для акушерских, гинекологических и других объемных исследований. Ультразвуковая система Voluson E10 с высокотехнологичным формированием луча, быстрой обработкой данных и впервые реализованными технологиями объемной реконструкции обеспечивает беспрецедентное качество визуализации. Всего на этапах установления диагноза и лечения было проведено 2256 ультразвуковых исследований.

2.3. Методы гистологического и иммуногистохимического исследования (p53, Е-кадгерин, Ki-67, ЭР и ПР)

На этапе верификации диагноза всем пациенткам проводилось выскабливание содержимого полости матки в процессе гистероскопии в условиях гинекологического стационара. Полученный материал обрабатывался в соответствии с рекомендациями по проведению гистологического исследования, а именно: весь материал сразу же после забора помещали в емкость с 10 %

нейтральным формалином, маркировали и направляли на гистологическое исследование. Забор материала проводился на 5–10 день менструального цикла либо в любое время при меноррагии (в этих случаях выскабливание полости матки осуществлялось еще и с целью гемостаза).

При контрольном обследовании для оценки эффективности лечения проводилась аспирационная биопсия (пайпель-биопсия). Полученный материал также помещался в емкость с 10 % раствором формалина и после маркировки с указанием вида применяемого лечения отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Изготовление парафинированных срезов проводилось в лаборатории ДНКМ.

Обоснование выбора ИГХ-маркеров. ЭР-α способствует клеточной пролиферации, присутствует в клетках стромы, железах эндометрия и эндотелии сосудов; ПР-А способствует формированию прогестерон-зависимого ответа эндометрия; Ki-67 – ДНК-связывающий ядерный белок, экспрессирующийся в пролиферирующих клетках (маркер пролиферации опухоли); p53 – регулятор клеточного деления и апоптоза; Е-кадгерин – супрессор клеточной инвазивности. По результатам комплексной оценки соотношения содержания указанных маркеров с гистологическим заключением возможно прогнозирование клеточной трансформации эндометрия и его ответа на селективное терапевтическое воздействие.

ИГХ-анализ осуществлялся с использованием мышиных моноклональных антител к ЭР-α в разведении 1:100 (клон 1D5 RTU, DAKO, Дания), к человеческому белку p53 (клон DO-7 RTU, DAKO, Дания), к ПР-А (клон 636 RTU, DAKO, Дания), к человеческому антигену Ki-67 (клон MIB-1 RTU, DAKO, Дания). Для определения экспрессии Е-кадгерина использовались кроличьи моноклональные антитела E-cadherin (Clone EP700Y, Cell «Marque», США).

Анализ результатов проведенного иммуногистохимического исследования (реакций для ЭР-α и ПР-А) проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окрашивания в железах и строме эндометрия с использованием полуколичественной системы гистологической шкалы (HScore).

Расчет проводили по формуле

$$\mathbf{gHScore} = (0 \times P_0) + (1 \times P_1) + (2 \times P_2) + (3 \times P_3),$$

где P_i – количество окрашенных клеток в %,

i – интенсивность окрашивания клетки.

Интенсивность окрашивания имела следующие значения: 0 – отсутствие признаков окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание и 3 – сильное окрашивание. Значения P_i варьировали от 0 до 100 %. Итоговый H-балл вычисляли из суммы i , умноженной на P_i , в соответствии с приведенным выше уравнением. Таким образом, полученный балл находился в диапазоне от 0 до 300.

Результаты ИГХ-реакции для p53 и E-кадгерина оценивали полуколичественным методом в баллах: окрашенных клеток нет (–) – 0 баллов; менее 20 % окрашенных клеток (+) – 2 балла; от 20 до 40 % окрашенных клеток (++) – 4 балла; более 40 % окрашенных клеток (+++) – 6 баллов. Баллы суммировались, подсчитывалось среднее количество баллов в каждой группе.

Что касается Ki67, то его содержание мы оценивали полуколичественным методом как долю окрашенных клеток в % от общего числа клеток, подсчитывали среднее число окрашенных клеток в группах.

Комплексная оценка состояния эндометрия проводилась на основании цифровой трактовки полученных результатов ИГХ-анализа, которая сопоставлялась с гистологическим заключением и клинической картиной. Всего было проведено 672 гистологических исследования и 456 комплексных иммуногистохимических исследований.

2.4. Методы бактериологического исследования содержимого полости матки

В процессе обследования проводилось бактериологическое исследование содержимого полости матки. У женщин с сохраненным менструальным циклом забор материала осуществлялся на 21–24 день менструального цикла путем

введения в полость матки при помощи шприца и катетера физиологического раствора и его последующей аспирации. У пациенток с кровотечением проводился бакпосев соскоба слизистой матки. После забора пробирка с материалом маркировалась и в течение 2 часов направлялась в бактериологическую лабораторию. Результаты интерпретировались следующим образом: вид обнаруженных в биоматериале микроорганизмов, количество колониеобразующих единиц микроорганизмов ($\text{КОЕ} \times 10^n$) и их чувствительность/нечувствительность к основным группам антибиотиков/антимикотиков. С учетом полученного заключения назначалась терапия. На этапе верификации диагноза бактериологическое исследование проводилось всем пациенткам, в процессе лечения – только тем женщинам, которые планировали реализацию репродуктивной функции при помощи ВРТ. Всего было проведено 291 бактериологическое исследование содержимого полости матки.

2.5. Методы определения содержания гормонов в сыворотке крови (эстрадиол-17 β , прогестерон)

Забор венозной крови из локтевой вены проводился на 5–7 день менструального цикла. Исследование сыворотки крови проводилось методом твёрдофазного хемилюминесцентного иммуноанализа.

Перед обследованием пациентку предупреждали о том, что в течение 3 часов до обследования нельзя курить, 12 часов нужно воздерживаться от приема пищи, за 48 часов исключить прием лекарственных препаратов и в течение суток избегать физического и эмоционального перенапряжения. Лабораторные нормы содержания прогестерона в пролиферативную фазу менструального цикла – 0,3–2,2 нмоль/л; эстрадиола-17 β – 0,05–1,27 нмоль/л.

После забора материала пробирка с кровью помещалась в холодильную камеру. Транспортировка осуществлялась при температуре +2...+8 °C в термоконтейнере. Полученные результаты сопоставлялись с клинической картиной, фазой менструального цикла и результатами гистологического и иммуногисто-

химического обследования. Определение содержания гормонов в периферической крови осуществлялось дважды – при первичном обращении и верификации диагноза и через 6 месяцев после начала проводимого лечения. Всего было выполнено 456 комплексных исследований (прогестерон + эстрадиол-17 β).

2.6. Методы статистической обработки полученных результатов

Полученные результаты клинического обследования, данные анамнеза и данные о клиническом течении заболевания, выкопировки из амбулаторных и стационарных карт были внесены в электронные таблицы Excel, затем перенесены в программу медицинской статистики Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2).

Первичная конечная точка определялась целью исследования: нормальные иммуногистохимические и гистологические параметры эндометрия в результате проведенного лечения.

Расчет размера выборки для каждой из групп пациентов был проведен с помощью онлайн-сервиса для статистической обработки данных медицинских исследований (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>). Мощность критерия при расчете составила 0,80.

Нормальность распределения полученных данных в группах оценивалась в соответствии с критериями Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка (уровень значимости данных критериев $< 0,05$). Описание количественных данных в каждой группе проводилось с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m). Для сравнения количественных данных двух основных групп применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, качественные данные сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат. При сравнении показателей основных групп с показателями контрольной группы использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Крускала – Уоллиса. Оценка связи между двумя признаками определялась с расчетом коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента корреляции

Спирмена и коэффициентов взаимной сопряженности Пирсона и Чупрова. Также был проведен ROC-анализ предсказательной ценности диагностического алгоритма, позволяющего прогнозировать возможный рецидив ГЭ, онкологическую трансформацию эндометрия, наступление беременности и представить обоснование проводимого лечения.

Отметим, что при интерпретации результатов объективной оценкой качества классификатора мы считали площадь под ROC-кривой (AUC). Согласно экспертной шкале оценок показатель AUC в интервале 0,9–1,0 оценивался как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее качество модели, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее и 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Все полученные результаты были описаны согласно ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

3.1. Клиническая характеристика пациенток групп сравнения и контрольной группы, вошедших в исследование

Согласно дизайну исследования в исследовании приняли участие 216 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет). В I группу сравнения ($n = 122$) вошли женщины с простой гиперплазией эндометрия, средний возраст которых составил 33,9 (28–44) года, во II группу сравнения ($n = 94$) – пациентки с атипической гиперплазией эндометрия, их средний возраст – 36,3 (29–44) года. Контрольная группа ($n = 24$) была представлена здоровыми женщинами без хронических или гинекологических заболеваний, которые могли бы оказать влияние на их репродуктивную функцию, проходивших подготовку к применению ВРТ по причине наличия мужского фактора бесплодия. Средний возраст пациенток контрольной группы составил 36,4 (26–44) года, то есть группы сопоставимы по возрасту.

Учитывая влияние соматического здоровья на развитие гиперэстрогении, которая доказанно является одним из звеньев патогенеза гиперпластических процессов, мы проанализировали особенности образа жизни, репродуктивного анамнеза, контрацепции, перенесенной и сопутствующей соматической и гинекологической патологии пациенток сравниваемых групп.

Рассматривая социальное положение женщин, входящих в группы, отметим, что распределение их было достаточно однородным. Ни одна пациентка не осуществляла свою профессиональную деятельность на производствах с вредными условиями труда. Все пациентки имели высшее или среднее специальное образование, большинство женщин работали, примерно третью часть в каждой группе составляли домохозяйки. Социальные характеристики женщин выделенных групп представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Основные социальные показатели пациенток сравниваемых групп (M±m) (% от общего числа женщин в каждой группе)

Исследуемый показатель		I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	Группа контроля n = 24
Образование	Высшее	31,9±4,2	32,9±4,9	41,7±10,3
	Среднее специальное	68,0±4,2	67,0±4,9	58,3±10,3
Социальное положение	Служащая	28,8±4,1	29,8±4,7	29,2±9,5
	Домохозяйка	31,8±4,2	36,2±4,9	33,3±9,8
	ИП	39,4±4,4	34,0±4,9	37,5±10,1

Важное значение для реализации репродуктивной функции имеет масса тела. Было установлено, что в группе пациенток с ГЭ индекс массы тела составил 26,01±0,37, в группе с АГЭ – 26,25±0,39, а в группе контроля – 26,27±1,86. Статистически значимых различий по показателю ИМТ в группах не определялось.

Отметим, что при обращении за медицинской помощью пациентки групп сравнения предъявляли различные жалобы (табл. 2).

Таблица 2 – Жалобы пациенток на момент обращения к врачу до верификации диагноза (% от общего числа женщин в каждой группе)

Исследуемый показатель	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	p ₁₋₂
Меноррагия	29 23,8±3,8	11 11,7±3,3	p = 0,017
Аномальное маточное кровотечение	56 45,9±4,5	58 61,7±5,0	p = 0,020
Боли	16 13,1±3,1	6 6,4±2,5	p = 0,093
Нет жалоб	21 17,2±3,4	19 20,1±4,2	p = 0,592

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности статистического различия между показателями групп.

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.

Боли при ГЭ и АГЭ мы связываем с наличием сопутствующей гинекологической патологии, которая будет рассмотрена ниже. Что касается менструальной функции женщин сравниваемых групп до развития гиперпластического процесса в эндометрии, то ее особенности отражены на рис. 2.

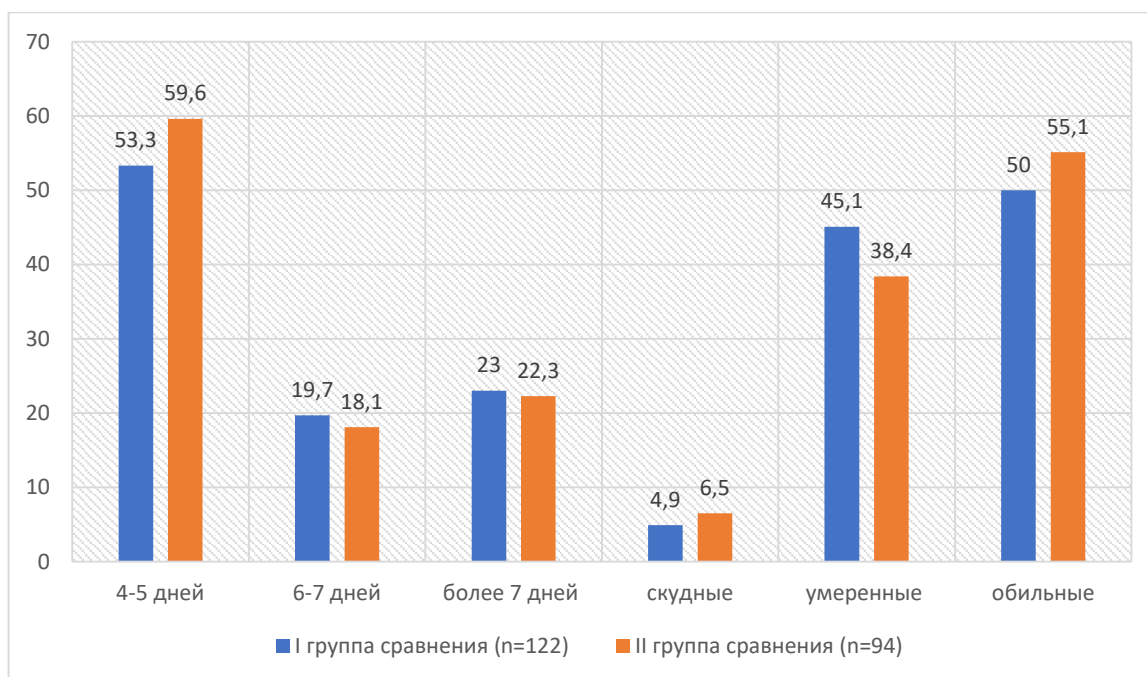


Рисунок 2 – Характеристики менструальной функции женщин с ГЭ и АГЭ (% от общего числа женщин в каждой группе)

Рассматривая особенности менструальной функции, отметим, что почти у половины женщин в выделенных группах менструации были обильными, у каждой 5-й пациентки в обеих группах сравнения продолжительность менструального кровотечения составляла более 7 дней. Альгоменорея регистриро-

валась у $30,1 \pm 4,4$ % женщин с ГЭ и $32,9 \pm 4,9$ % с АГЭ ($p = 0,671$). О диспаре-
унии сообщили $18,0 \pm 3,5$ % пациенток с ГЭ и $22,3 \pm 4,3$ % с АГЭ ($p = 0,466$).
На продолжительность цикла в пределах 21–24 дней указывали $38,5 \pm 4,4$ %
женщин с ГЭ и $47,8 \pm 5,1$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,168$), от 25 до 31 дня –
 $44,3 \pm 4,5$ % и $38,9 \pm 5,0$ % соответственно ($p = 0,423$). У остальных пациенток
менструальный цикл продолжался от 32 до 35 дней – их доля в группах сравне-
ния составляла $17,2 \pm 3,4$ % и $13,8 \pm 3,6$ % ($p = 0,493$) соответственно.

Статистически значимых различий при сравнении менструальной функ-
ции у женщин с разными формами гиперплазии эндометрия выявлено не было.

Далее нами были проанализированы анамнестические данные о перене-
сенных соматических заболеваниях (рис. 3).

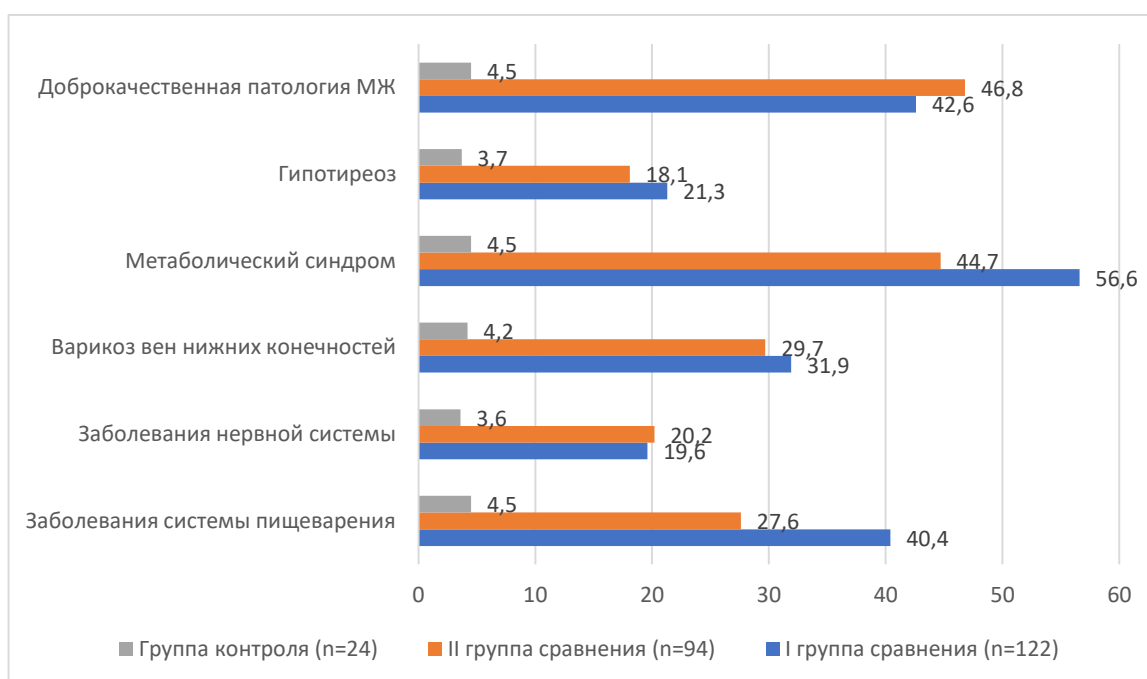


Рисунок 3 – Соматические заболевания, перенесенные женщинами из сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

На рисунке представлены наиболее распространенные патологии, имев-
шиеся в анамнезе женщин выделенных групп. Отметим, что практически по
всем показателям наблюдались статистически значимые различия между жен-
щинами из групп сравнения и контрольной группы. В то же время показатели
женщин с ГЭ и АГЭ не имели достоверных различий. Наиболее часто пациент-

ки с гиперпластическими процессами указывали на такие перенесенные заболевания, как доброкачественная патология молочных желез ($42,6 \pm 4,5$ % пациенток с ГЭ и $46,8 \pm 5,1$ % женщин с АГЭ, $p = 0,537$), метаболический синдром ($56,5 \pm 4,5$ % в I группе сравнения и $44,7 \pm 5,1$ % во II группе сравнения, $p = 0,08$), патология системы пищеварения (стеатогепатоз) ($40,2 \pm 4,5$ % и $27,6 \pm 4,6$ %, $p = 0,05$), гипотиреоз ($21,3 \pm 3,7$ % и $18,1 \pm 4,0$ % соответственно, $p = 0,557$).

Данные о гинекологическом анамнезе представлены на рис. 4.

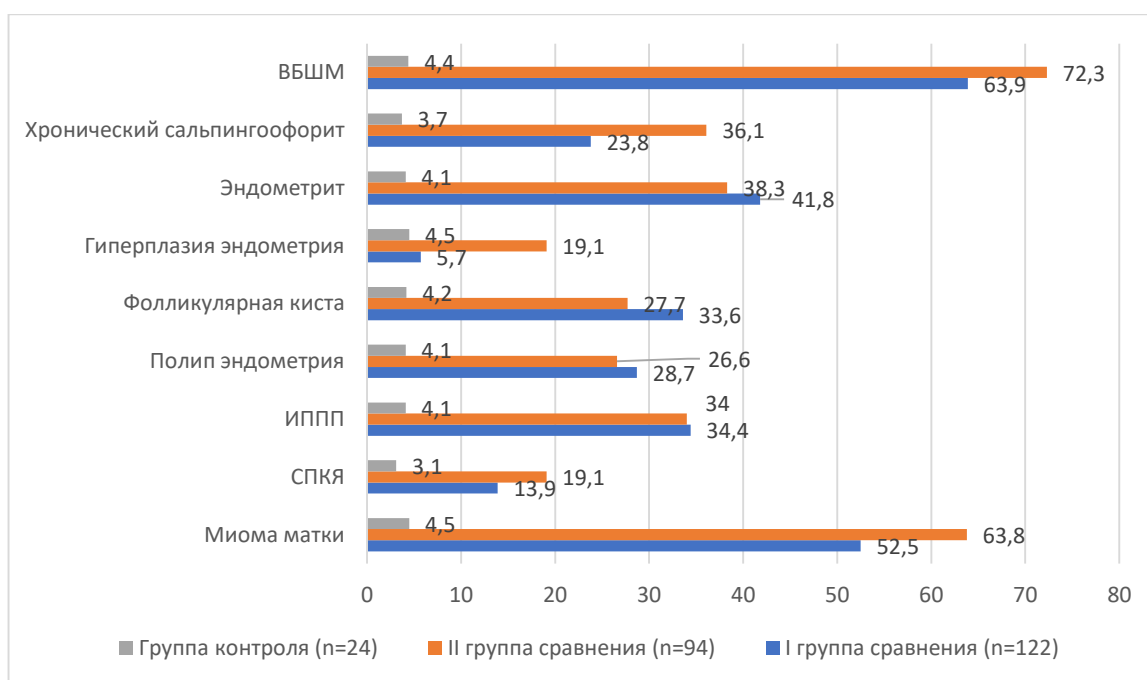


Рисунок 4 – Гинекологические заболевания, перенесенные женщинами из сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

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. Отметим, что у $5,7$ % женщин в I группе сравнения и у $19,1$ % пациенток во II группе сравнения гиперплазия эндометрия была рецидивирующей ($p = 0,003$). Кроме того, у $33,6 \pm 4,3$ % женщин с ГЭ и у $27,7 \pm 4,6$ % с АГЭ ($p = 0,349$) имелись указания на фолликулярные

кисты, наличие которых свидетельствует о нарушении процессов овуляции. Им проводилось консервативное лечение.

У подавляющего большинства пациенток из групп сравнения перенесенная гинекологическая патология была сочетанной. В контрольной группе на сочетанную гинекологическую патологию в анамнезе указали 2 пациентки, у остальных женщин имелись те или иные нарушения репродуктивного здоровья, которые к моменту обследования были устранены.

В анамнезе женщин сравниваемых групп присутствовали и хирургические вмешательства (рис. 5).

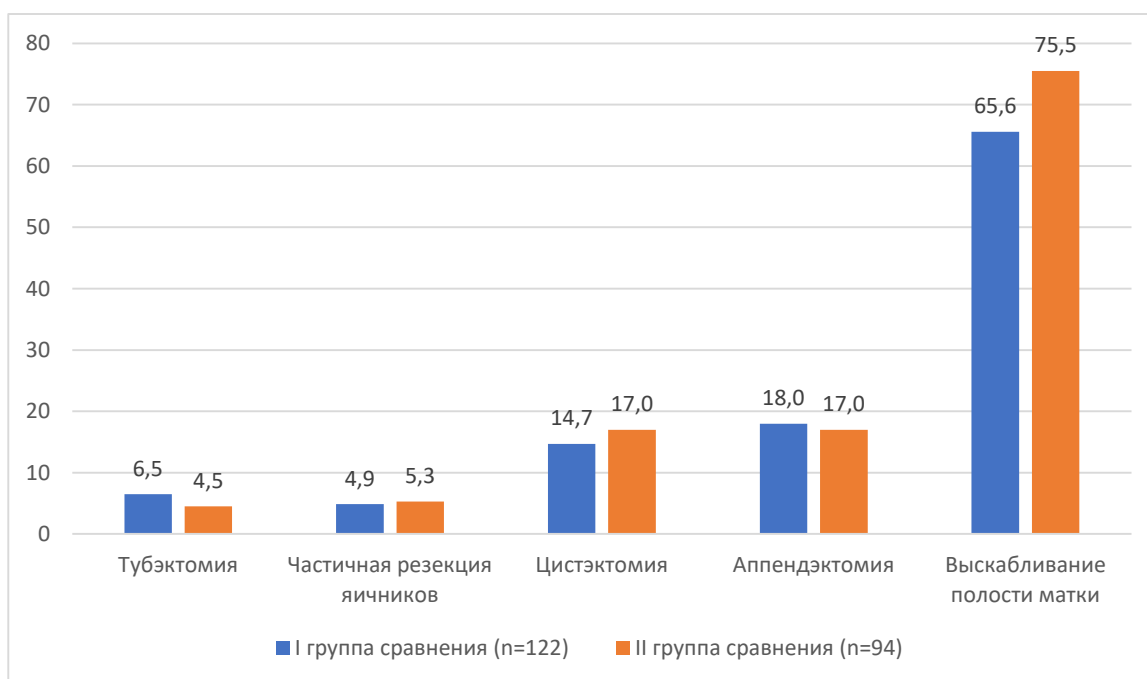


Рисунок 5 – Хирургические вмешательства в анамнезе женщин сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

Наиболее часто пациенткам с гиперплазией эндометрия выполнялось выскабливание полости матки – $65,6 \pm 4,3$ % женщин с ГЭ и $75,5 \pm 4,5$ % с АГЭ ($p = 0,113$). Довольно часто проводилась цистэктомия, указания на эту операцию имелись в анамнезе $14,7 \pm 3,2$ % пациенток из I группы сравнения и $17,0 \pm 3,9$ % из II группы сравнения ($p = 0,648$). Миомэктомии перенесли $9,8 \pm 2,7$ % женщин с ГЭ и $5,3 \pm 2,3$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,205$).

Далее нами был проведен анализ состояния здоровья женщин, поступивших в стационар для лечения гиперпластического процесса эндометрия. Сопутствующие соматические заболевания представлены на рис. 6.

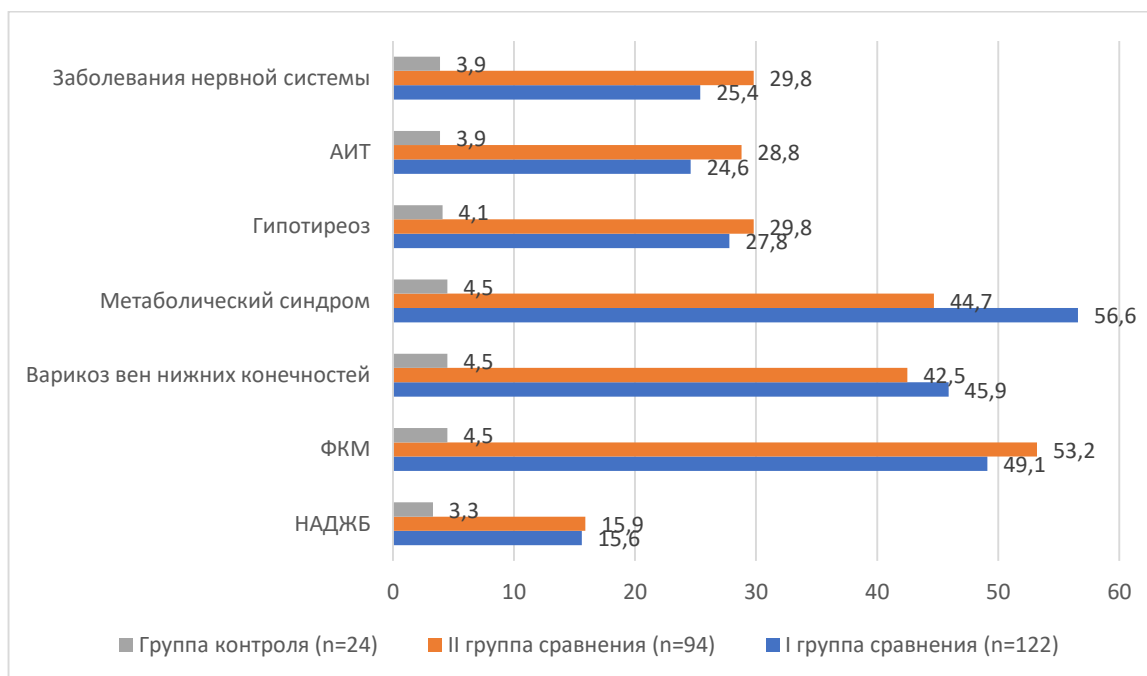


Рисунок 6 – Сопутствующие соматические заболевания у женщин выделенных групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

В процессе обследования женщин было установлено, что у большинства из них имеются хронические экстрагенитальные заболевания, причем почти у трети пациенток сравниваемых групп они носили сочетанный характер. Однако в момент госпитализации острых состояний, являющихся противопоказанием к проведению хирургического вмешательства (гистероскопии, выскабливания полости матки), не было. Большинство патологических состояний так или иначе было связано с нарушением гормонального фона (гипотиреоз, фиброзно-кистозная мастопатия, метаболический синдром, стеатогепатоз, аутоиммунный тиреоидит). В контрольной группе указанная патология отмечалась в единичных случаях.

Что касается сопутствующей гинекологической патологии, то в основном это были состояния, связанные с хроническим воспалительным процессом или гиперэстрогенией (рис. 7).

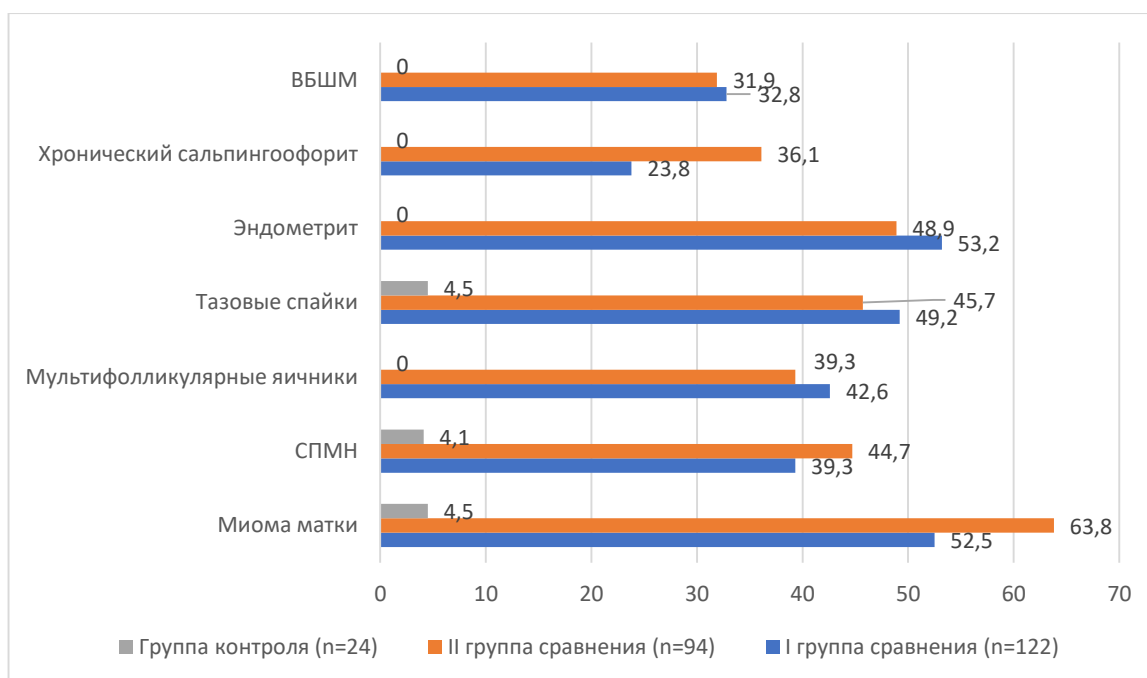


Рисунок 7 – Сопутствующие гинекологические заболевания у женщин выделенных групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

Отметим, что более чем у половины пациенток сравниваемых групп регистрировалась миома матки, из распространенных и значимых в патогенезе гиперплазии заболеваний отметим эндометрит – в группе с ГЭ пациенток с эндометритом было $53,2 \pm 4,5$ %, в группе с АГЭ – $48,9 \pm 5,2$ % ($p = 0,532$) – и мультифолликулярные яичники (МФЯ) – $42,6 \pm 4,5$ % и $39,3 \pm 5,1$ % соответственно ($p = 0,628$).

Особого внимания заслуживала репродуктивная функция женщин, входивших в исследование. Отметим, что в анамнезе большинства пациенток сравниваемых групп имела место беременность. Однако исходы ее были различными (рис. 8).

Рассматривая реализацию репродуктивной функции женщин с гиперплазией, отметим, что среди пациенток с ГЭ только 5 (4,1 %) женщин не имели ни одной беременности, в группе с АГЭ таких пациенток не было. Вместе с тем все женщины в обеих группах указывали на отсутствие беременности в последние 3–5 лет перед поступлением в стационар без применения каких-либо средств контрацепции, что можно расценивать как вторичное бесплодие. Отметим, что все женщины, входившие в группы исследования, имели регулярные

половые отношения. На протяжении жизни только 22 (18,0 %) женщины с ГЭ и 13 (13,8 %) с АГЭ использовали какие-либо средства контрацепции.

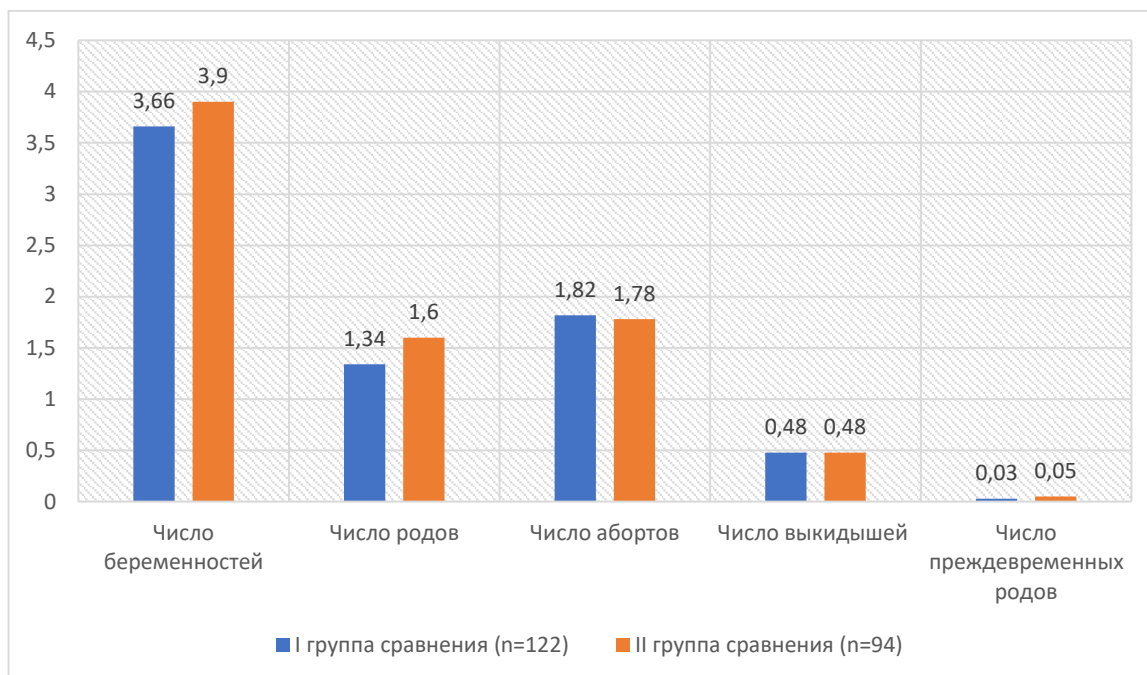


Рисунок 8 – Показатели репродуктивного анамнеза женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии (среднее число на 1 пациентку в группе)

Таким образом, рассматривая данные анамнеза и имевшуюся к моменту развития гиперплазии эндометрия сопутствующую гинекологическую и соматическую патологию, можно сделать следующие выводы:

1. Статистически значимых различий в структуре гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости в группах пациенток с ГЭ и АГЭ не отмечалось, что позволяет считать выделенные группы пациенток сопоставимыми при проведении лабораторных и инструментальных исследований.

2. 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 гинекологических патологий преобладали хронические воспалительные заболевания матки и придатков, кистозные изменения яичников (фол-

ликулярные кисты или мультифолликулярные изменения в яичниках), гиперпластические процессы матки (миома матки, полипы эндометрия, у 5,1 % пациенток с ГЭ и у 19,1 % с АГЭ гиперпластические процессы эндометрия до начала настоящего исследования).

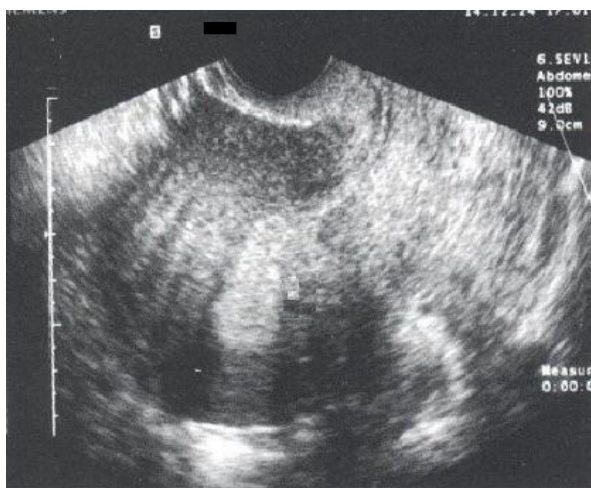
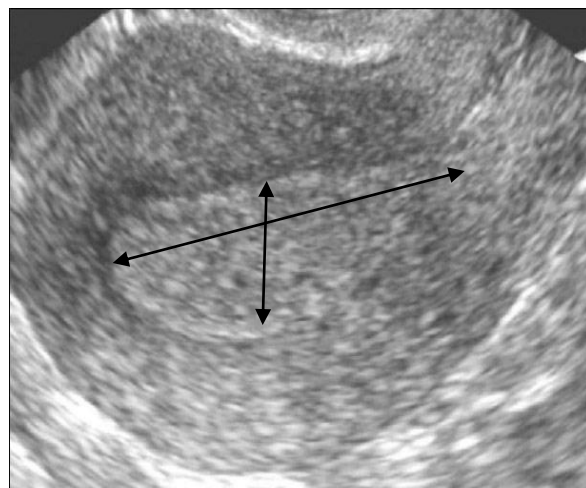
3. У всех пациенток имело место нарушение репродуктивной функции, поскольку в течение 3–5 лет до начала исследования при наличии регулярной половой жизни не наступала беременность; у большинства женщин отмечались нарушения менструального цикла.

С учетом вышеизложенного нами были проведены обследования, позволяющие верифицировать степень поражения эндометрия и обосновать тактику лечения пациенток с гиперплазией эндометрия.

3.2. Верификация диагноза, результаты ультразвукового, гистологического исследования и оценка состояния микробиоты полости матки пациенток сравниваемых групп

Первым этапом в диагностике гиперпластических заболеваний эндометрия в настоящее время является УЗИ. Как было сказано выше, у $17,2 \pm 3,4$ % женщин с ГЭ и у $20,1 \pm 4,2$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,592$) гиперплазия была выявлена при проведении рутинного ультразвукового исследования гениталий, без каких-либо жалоб со стороны пациенток.

При проведении УЗИ специфических объективных различий между ГЭ и АГЭ в «серой шкале» В-режима мы не обнаружили. В режиме ЦДК васкуляризации ни в одном случае не выявлялось, в отдельных случаях регистрировались мелкие цветовые локусы, без усиления субэндометриального кровотока. В обоих вариантах наблюдалось утолщение эндометрия, не соответствующее фазе менструального цикла, – толщина эндометрия достигала 1015 мм в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла, эхогенность патологического эндометрия была повышенной, имелась четкая граница с миометрием. Структура эндометрия была преимущественно однородной, хотя в некоторых случаях имелись мелкие анэхогенные включения (рис. 9).

*а**б*

**Рисунок 9 – 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 ($22,1 \pm 3,8$ %) пациенток с ГЭ и у 49 ($52,1 \pm 5,2$) женщин с АГЭ гиперпластические изменения сочетались с признаками хронического эндометрита ($p < 0,001$). У этих женщин в гистологических препаратах отмечалась лейкоцитарная инфильтрация, имелись участки очагового фиброза стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

С учетом наличия воспалительных изменений в строме эндометрия нами было проведено микробиологическое исследование содержимого полости матки, результаты которого служат основанием для назначения антибактериальной терапии и дадут представление о состоянии микробиоты у пациенток с ГЭ и АГЭ.

Отметим, что у части пациенток в анамнезе имели место инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), – хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, однако ни в одном случае при поступлении в гинекологический стационар специфическая инфекция не регистрировалась. В связи с этим дополнительные ПЦР-исследования не проводились, а был выполнен бакпосев материала из полости матки (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты исследования содержимого полости матки у женщин основных групп (абс. – % при КОЕ больше нормального показателя для конкретного микроорганизма)

Тип микроорганизма	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	p ₁₋₂
Условно-патогенная микрофлора			
<i>E. coli</i>	11,4±2,9	7,4±2,7	0,313
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14,7±3,2	11,7±3,3	0,514
<i>Staphilococcus aureus</i>	13,1±3,1	9,5±3,1	0,412
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,9±3,1	3,2±1,8	0,001
<i>Proteus</i>	7,4±2,3	13,8±3,6	0,135
<i>Citobacter</i>	12,3±2,9	12,8±3,4	0,911
<i>Klebsiella</i>	5,7±2,1	11,7±3,3	0,126
<i>Candida</i>	11,5±2,9	15,9±3,8	0,358
Сапрофитная микрофлора			
<i>Staphilococcus epidermidis</i>	5,7±2,1	21,3±4,2	0,001
<i>Corinebacteriums</i>	9,0±2,6	12,7±3,4	0,408
Нормальная микрофлора			
<i>Capnocytophaga</i>	14,7±3,2	24,4±4,5	0,080
<i>Parabacteroides</i>	15,6±3,3	15,9±3,8	0,952
<i>Lactobacillus</i>	13,1±3,1	21,3±4,2	0,117
<i>Bacteroidetes</i>	9,0±2,6	11,7±3,3	0,539
<i>Atopobium</i>	10,6±2,8	36,2±4,9	< 0,001

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности статистического различия между показателями групп.

Рассматривая результаты проведенного до лечения бакпосева, отметим, что 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 также 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 $36,2 \pm 4,9$ % пациенток были обнаружены представители нормальной флоры *Atopobium*, у $24,4 \pm 4,5$ % – *Carnocytophaga* и у $21,3 \pm 4,2$ % – представитель сапрофитной микрофлоры *Staphilococcus epidermidis*.

Сопоставляя полученные результаты с гистологическими заключениями, укажем, что эндометрит, сопровождающий развитие гиперпластического процесса в эндометрии, определялся у 53,3 % пациенток с ГЭ и только у 31,9 % женщин с АГЭ ($p < 0,001$).

В контрольной группе также был проведен забор бакпосева из полости матки пациенток. Только у 1 ($4,1 \pm 4,1$) 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*.

С учетом опубликованных данных о влиянии микробиоты на эндометрий нами был проведен ROC-анализ, позволяющий оценить влияние состава микробиоты сравниваемых групп на малигнизацию у женщин с АГЭ (рис. 10).

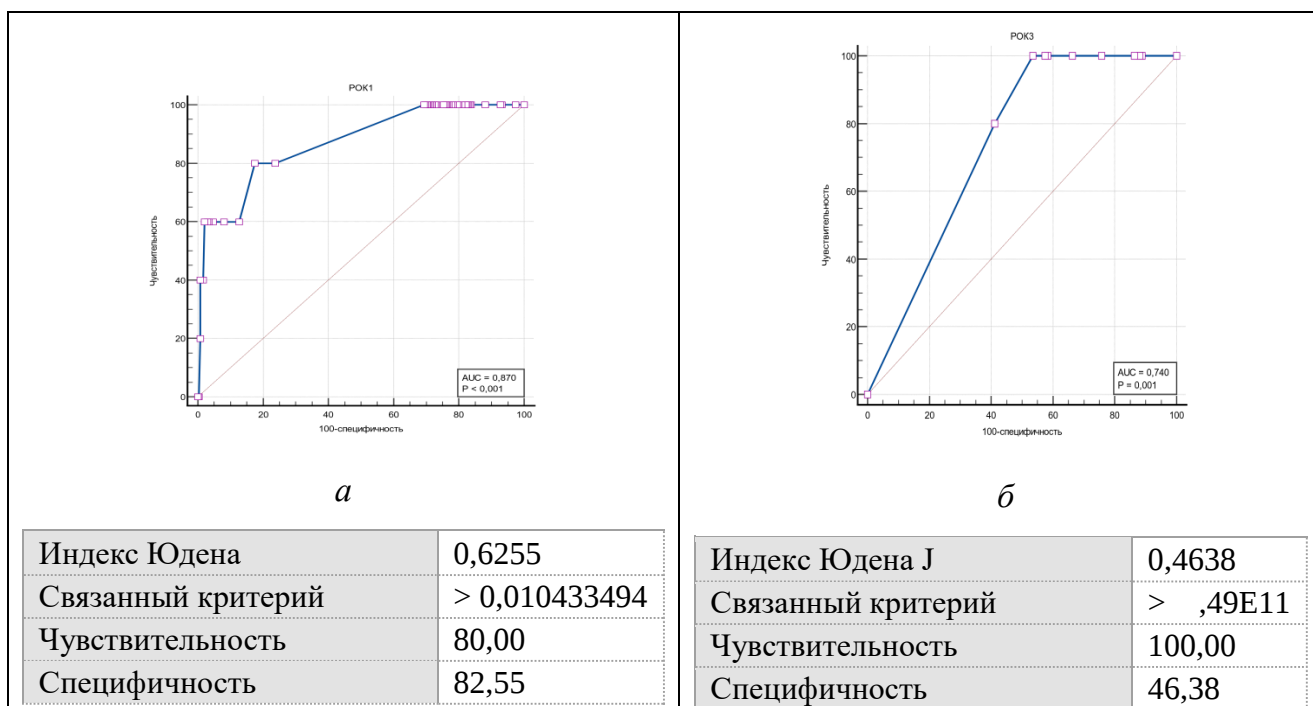


Рисунок 10 – Прогноз малигнизации АГЭ у женщин сравниваемых групп в зависимости от состояния микробиоты полости матки

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.

Подводя итоги исследования микробиоты женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, можно сделать следующие выводы:

1. У 20,8 % женщин контрольной группы отмечалось превышение допустимого количества микроорганизмов в полости матки, что было статистически значимо ниже, чем у пациенток с АГЭ ($p = 0,05$), и практически не имело различий с женщинами с простой ГЭ. Отметим, что гистологически подтвержденного эндометрита в группе контроля выявлено не было ни у одной женщины.

2. Превышение количества микроорганизмов отдельных групп в полости матки женщины не обязательно сопровождается морфологическими изменениями эндометрия (в том числе проявлениями эндометрита). Возможно, обсеменение условно-патогенными или нормальными микроорганизмами было результатом попадания микробной флоры из влагалища или цервикального канала в процессе забора материала. При этом у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия имеет значение не только наличие микробной флоры в полости матки, но и ее состав.

3. У пациенток с ГЭ наиболее часто определяются *Pseudomonas aeruginosa* и *Parabacteroides*, а у женщин с АГЭ – *Atopobium*, *Carnocytophaga* и *Staphylococcus epidermidis*.

4. Наличие в полости матки микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры в концентрациях, превышающих нормальные значения, способствует малигнизации АГЭ.

Далее нами было проанализировано состояние рецепторного аппарата женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, о чем подробно говорится в следующей подглаве.

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования в сопоставлении с содержанием гормонов в сыворотке крови пациенток сравниваемых групп. Обоснование терапии

Поскольку гиперэстрогения является одним из патогенетических звеньев гиперпластических процессов эндометрия, нами 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 (табл. 4). Отметим, что ни в одном препарате не было выделено E-кадгерина в строме эндометрия, в связи с чем его показатели отсутствуют в таблице.

Таблица 4 – Содержание яичниковых гормонов и экспрессия ЭР- α , ПР-А, Ki67, p53 и E-кадгерина в эндометрии женщин сравниваемых групп

Исследуемый показатель	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	Контрольная группа n = 24 ³	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
Эстрадиол 17 β (нмоль/л)	0,605 $\pm$ 0,032	0,660 $\pm$ 0,034	0,71 $\pm$ 0,080	0,256 0,197 0,533
Прогестерон (нмоль/л)	1,2 $\pm$ 0,05	1,18 $\pm$ 0,06	1,19 $\pm$ 0,14	0,839 0,970 0,933

Окончание таблицы 4

Исследуемый показатель	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	Контрольная группа n = 24 ³	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
Строма				
ЭР-α (gHScore, баллы)	129,5±1,04	134,2±2,09	170,04±1,23	0,029 < 0,0001 < 0,0001
ПР-А (gHScore, баллы)	148,27±0,98	112,65±1,79	236,04±4,58	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
ЭР-α/ПР-А	0,88±0,01	1,22±0,03	0,73±0,01	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Ki67 (%)	31,9±0,42	22,05±0,26	22,92±0,427	< 0,0001 < 0,0001 0,357
P53 (gHScore, баллы)	23,12±0,36	14,02±0,26	32,08±0,59	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Железы				
ЭР-α (gHScore, баллы)	139,5±1,05	74,17±0,94	194,2±4,19	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
ПР-А (gHScore, баллы)	131,5±1,64	93,6±2,1	236,75±5,36	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
ЭР-α/ПР-А	1,08±0,015	0,83±0,022	0,83±0,026	< 0,0001 0,968
Ki67 (%)	22,6±0,49	43,85±1,46	31,67±2,78	< 0,0001 < 0,0001 0,0003
P53 (gHScore, баллы)	11,24±0,22	10,38±0,284	32,67±1,04	0,0177 < 0,0001 < 0,0001

Примечание: p – степень достоверности статистического различия между показателями групп.

Анализ полученных результатов 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 (рис. 11).

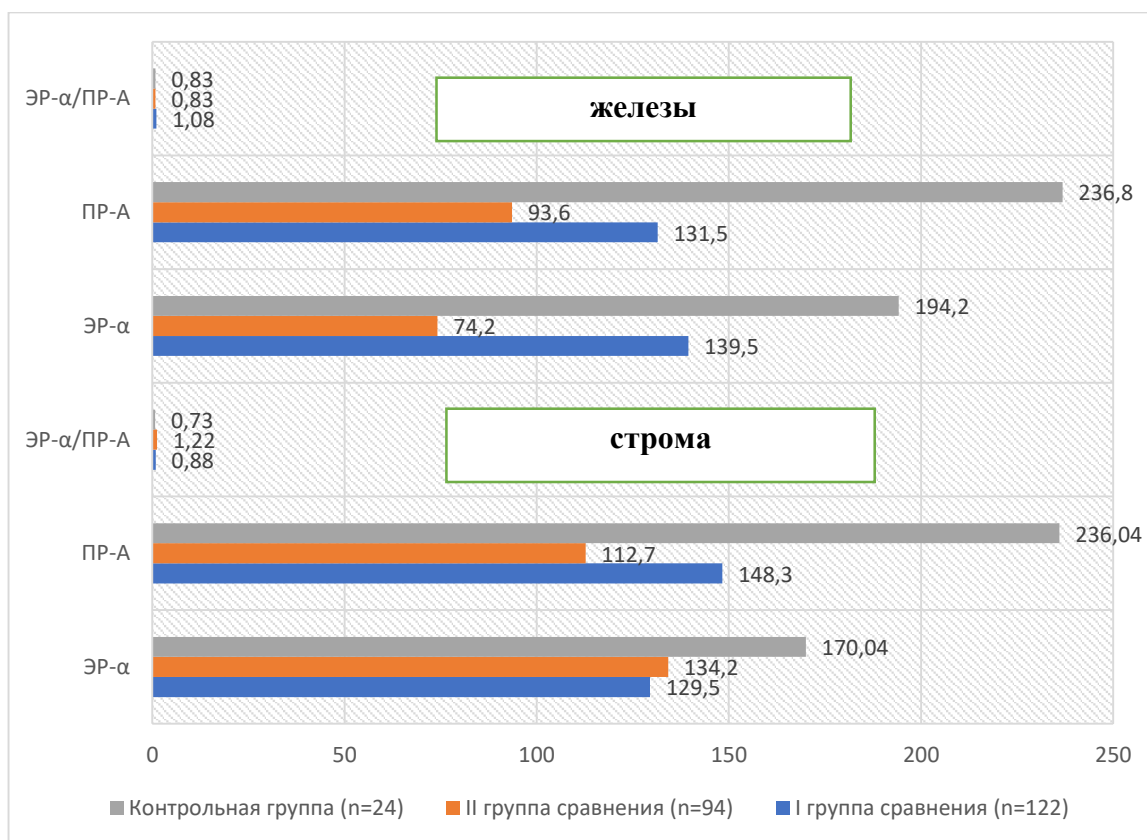


Рисунок 11 – Экспрессия и соотношение ЭР-α и ПР-А в строме и железах эндометрия сравниваемых групп

На диаграмме хорошо видно, что у женщин с любой формой гиперплазии уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов был 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.

Отдельного внимания заслуживали маркеры пролиферации (Ki67) и апоптоза (p53), показатели которых также статистически значимо отличались у женщин в группах сравнения от аналогичных показателей контрольной группы (рис. 12).

Рассматривая экспрессию маркеров клеточной активности эндометрия, еще раз уточним, что забор материала производился в начале пролиферативной фазы, когда отмечается наибольшая активность пролиферации. В контрольной группе средние значения Ki67 в строме составляли $22,92 \pm 0,42$ %, в то время как в железах – $31,67 \pm 2,78$ %, при этом соотношение экспрессии клеток стромы и желез составляло $0,72$. 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 пролифе-

ративная активность стромы не имела статистически значимых различий с группой контроля, в то время как экспрессия Ki67 в железах достигала $43,85 \pm 1,46$ балла.

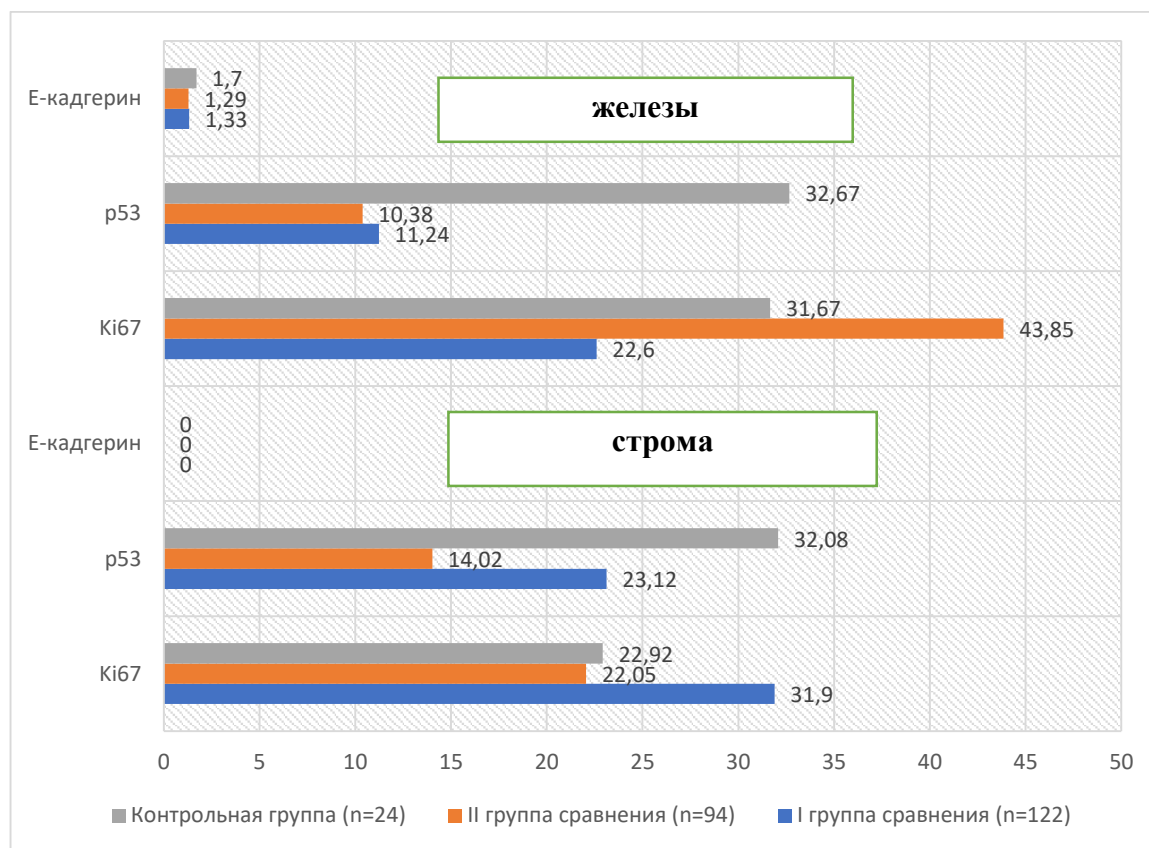


Рисунок 12 – Показатели пролиферации и клеточного контроля в сравниваемых группах

Что касается p53 как регулятора клеточного апоптоза, то его экспрессия 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, клеточный апоптоз у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия был статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Экспрессия Е-кадгерина, отвечающего за межклеточную адгезию и дифференцировку клеток, была выявлена нами только в железистых клетках эндо-

метрия, у здоровых женщин она была статистически значимо выше, чем у пациенток с гиперплазией эндометрия, и составляла $1,70 \pm 0,09$ балла. У пациенток с ГЭ и АГЭ экспрессия Е-кадгерина составила $1,33 \pm 0,04$ балла и $1,29 \pm 0,047$ балла соответственно, статистически значимой разницы между группами не выявлено.

Все приведенные показатели рецептивности и пролиферативной активности эндометрия позволили сделать следующие выводы:

1. Связь между уровнем яичниковых гормонов в периферической крови у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и локальным поражением не всегда свидетельствует о гиперэстрогении, возникающей вследствие воспалительного процесса.

2. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с ГЭ и АГЭ ниже, чем у женщин репродуктивного возраста с нормальным эндометрием.

3. Гиперплазия эндометрия развивается при наличии локальной гиперэстрогении, которая проявляется изменением соотношения ЭР- α /ПР-А в строме и железах эндометрия, причем при ГЭ это соотношение меняется в сторону повышения экспрессии эстрогенов в железах, а при АГЭ локальная гиперэстрогения регистрируется в стромальном компоненте эндометрия.

4. Клеточная пролиферативная активность была наиболее выражена в железах женщин с АГЭ, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией p53, в железах эндометрия женщин с АГЭ была наименьшая.

5. Экспрессия Е-кадгерина в железах эндометрия не имела статистически значимых различий у пациенток с различными формами гиперплазии эндометрия, хотя у них уровень экспрессии был ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Далее нами был проведен анализ изменений состояния эндометрия в динамике проводимой терапии и в течение 2 лет после ее завершения, а также проведена оценка репродуктивного потенциала женщин в течение года после окончания лечения гиперпластического процесса эндометрия, о чем более подробно говорится в следующей главе.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП В ДИНАМИКЕ И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1. Результаты отсроченного клинико-анамнестического исследования

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. С учетом того факта, что все женщины находились в репродуктивном возрасте и планировали беременность в ближайшее после окончания лечения время, максимальная продолжительность гормонотерапии составляла 1 год. В течение последующего года оценивались результаты лечения. Если на протяжении 6 месяцев после завершения лечения и нормализации состояния эндометрия не наступала беременность, женщине предлагалось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Возможность рецидивов гиперплазии эндометрия в случае отсутствия беременности оценивалась в течение двух лет.

Распределение женщин в зависимости от назначенного лечения отражено в табл. 5.

Таблица 5 – Распределение женщин групп сравнения в зависимости от назначенной терапии (% от общего числа женщин в каждой группе)

Терапия	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 122	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 94	p ₁₋₂
Прогестины (МПА)	99 81,1±3,6	65 69,1±4,7	0,043
ЛНГ-ВМС+ГнРГ	12 9,8±2,7	17 18,1±3,9	0,081
Прогестины (МПА) + антибактериальная терапия	11 9,01±2,6	12 12,8±3,4	0,376

Примечание: p₁₋₂ – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах.

Схема 1. В процессе лечения использовался медроксипрогестерона ацетат (МПА) 150 мг/мл, препарат вводился внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 3-х 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. Далее, как в 1-й схеме, оценивалось состояние эндометрия через 3 месяца 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 (ЛНГ-ВМС) устанавливалась на год. Через год проводилось комплексное обследование, включающее УЗ-исследование, при намерении женщины забеременеть ВМС удалялась и проводилась иммуногистохимическая оценка эндометрия.

После завершения лечения проводилось восстановление нормального овуляторного менструального цикла и подготовка к беременности (в соответствии с клиническими рекомендациями «Прегравидарная подготовка»).

В результате проведенного лечения в первый год после отмены терапии естественная беременность наступила у 36 ($29,5 \pm 4,1$ %) женщин с ГЭ и у 9 ($9,6 \pm 2,9$ %) пациенток с АГЭ ($p < 0,001$). 39 ($31,9 \pm 4,2$ %) женщинам первой группы сравнения и 13 ($13,8 \pm 3,6$ %) пациенткам второй группы сравнения было предложено ЭКО. В результате ЭКО беременность наступила у 16 ($13,1 \pm 3,1$ %) женщин с ГЭ и у 3 ($3,1 \pm 1,8$ %) пациенток с АГЭ ($p < 0,001$).

Что касается рецидива гиперпластического процесса, то в группе с ГЭ рецидив регистрировался у $10,7 \pm 2,8$ % женщин, среди пациенток с АГЭ –

в $38,3 \pm 5,0$ % случаев ($p < 0,001$). Кроме того, у $4,9 \pm 1,9$ % женщин из группы с ГЭ в течение 2 лет после окончания лечения и безуспешных попыток забеременеть была диагностирована АГЭ, а у $5,3 \pm 2,4$ % женщин из группы с АГЭ была диагностирована карцинома эндометрия (рис. 13).

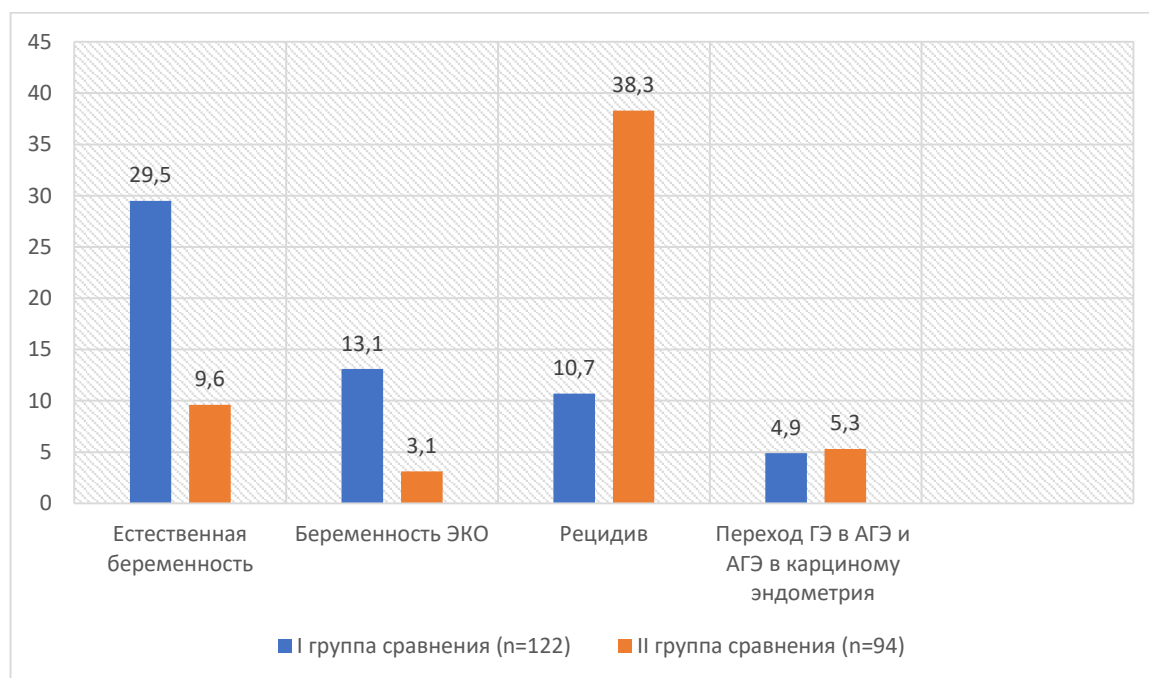


Рисунок 13 – Результаты лечения женщин сравниваемых групп

Заслуживал внимания также состав микрофлоры полости матки, анализ которой перед ЭКО был проведен у 39 пациенток с ГЭ и у 13 женщин с АГЭ (табл. 6).

Таблица 6 – Результаты исследования содержимого полости матки у женщин основных групп, вошедших в протокол ЭКО (абс. – % при КОЕ больше нормального показателя для конкретного микроорганизма)

Тип микроорганизма	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 39	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 13	p ₁₋₂
Условно-патогенная микрофлора			
<i>E. coli</i>	15,3±5,8	7,6±7,6	0,491
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2,5±2,5	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,6±4,3	7,6±7,6	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,8±5,4	7,6±7,6	0,624
<i>Proteus</i>	10,2±4,9	7,6±7,6	0,790
<i>Citobacter</i>	12,8±5,4	15,4±3,8	0,818

Окончание таблицы 6

Тип микроорганизма	I группа сравнения (ГЭ) ¹ n = 39	II группа сравнения (АГЭ) ² n = 13	p ₁₋₂
Klebsiella	7,6±4,3	7,6±7,6	1,0
Candida	7,6±4,3	7,6±7,6	1,0
Сапрофитная микрофлора			
Staphilococcus epidermidis	10,3±4,9	–	–
Corinebacteriums	10,3±4,9	7,6±7,6	0,790
Нормальная микрофлора			
Capnocytophaga	10,3±4,9	–	–
Parabacteroides	10,3±4,9	7,6±7,5	0,790
Lactobacillus	7,6±4,3	–	–
Bacteroidetes	7,6±4,3	7,6±7,6	0,981
Atopobium	5,1±3,5	–	–

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности статистического различия между показателями групп.

Из данных, представленных в табл. 6, видно, что в обеих группах условно-патогенная микрофлора присутствовала в единичных случаях, превышение содержания микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры регистрировалось у 3 пациенток с ГЭ и только у 1 с АГЭ.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что терапия в нашем исследовании 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±8,0 % женщин с ГЭ после первой попытки и у 23,08±12,2 % пациенток с АГЭ (p = 0,224).

С учетом разных результатов лечения далее нами был проведен анализ изменений эндометрия в динамике проводимой терапии и определена предсказательная ценность диагностических маркеров, позволяющих оценить возможности каждой женщины в плане восстановления эндометрия и наступления беременности. Об этом рассказывается в следующей подглаве.

4.2. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия женщин в динамике и после завершения лечения. Прогностическое значение ИГХ-показателей эндометрия

Проведенные исследования структуры и рецептивности эндометрия позволили оценить влияние разных схем терапии на морфологическое состояние эндометрия и определить прогнозируемую эффективность той или иной схемы лечения в отношении малигнизации и возможности наступления беременности у пациенток с различными видами гиперплазии эндометрия. Результаты исследования состояния эндометрия в динамике проводимого лечения представлены на рис. 14 и 15.

Данные, отображенные на графиках, – это показатели экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (в баллах) в строме и железах эндометрия до лечения, через 3 месяца после начала лечения и после окончания терапии. 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 ее уровень приближался к показателям контрольной группы. Отметим, что в отношении прогестероновых рецепторов изменения были более выраженными.

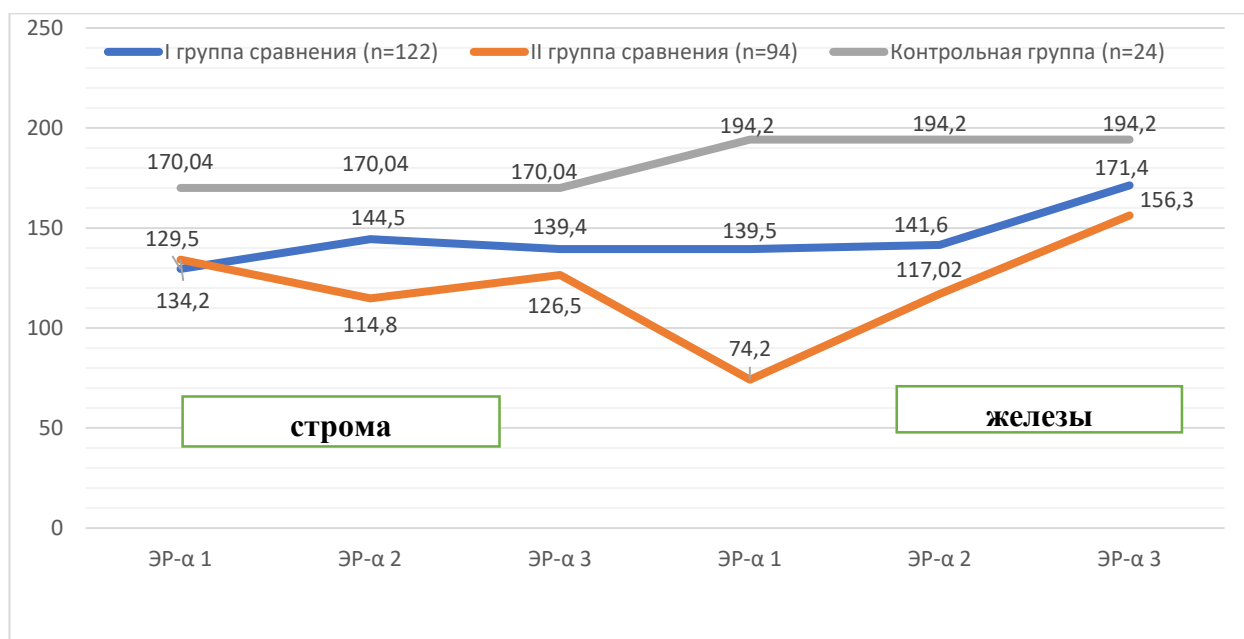


Рисунок 14 – Показатели экспрессии эстрогеновых рецепторов в строме и железах эндометрия в динамике проводимого лечения (в баллах)



Рисунок 15 – Показатели экспрессии прогестероновых рецепторов в строме и железах эндометрия в динамике проводимого лечения (в баллах)

Заслуживало внимания также изменение соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что важно для определения готовности эндометрия к последующей беременности (рис. 16).

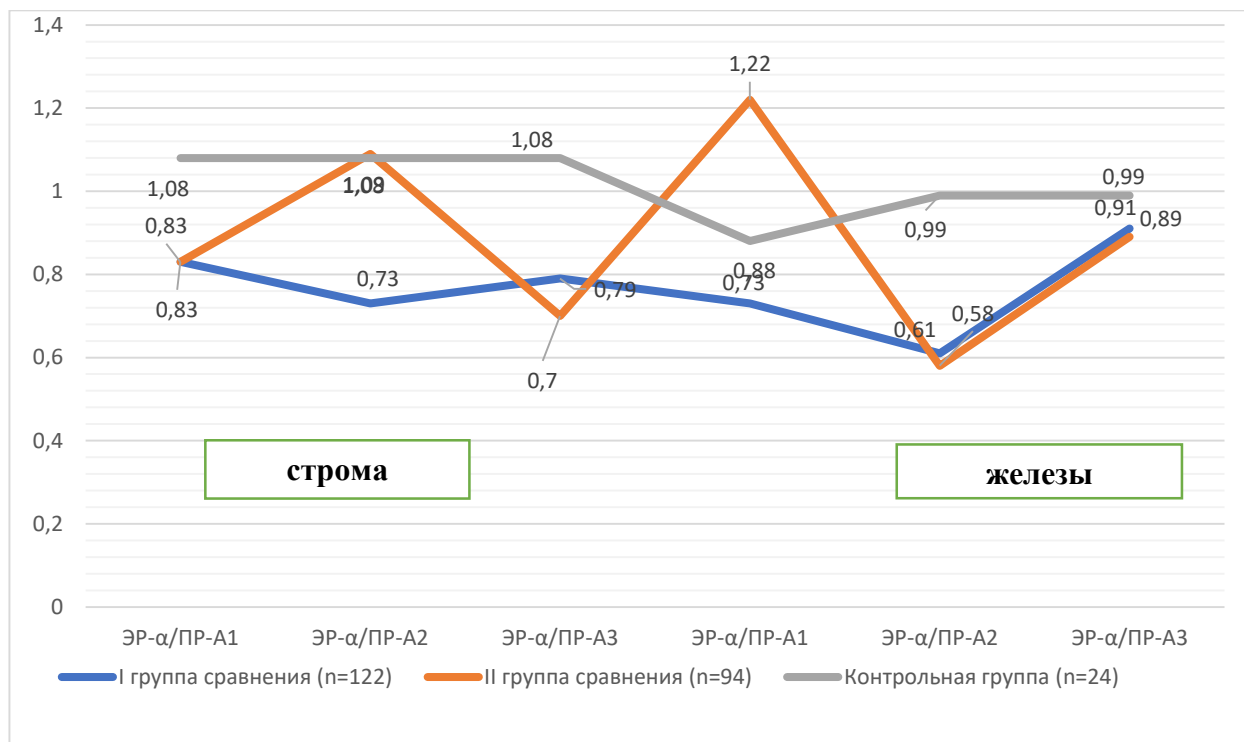


Рисунок 16 – Соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме и железах эндометрия в динамике проводимого лечения

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.

Далее нами были рассмотрены изменения уровня экспрессии Ki-67 и p53 (рис. 17, 18). Что касается Е-кадгерина, то в строме, как указывалось в 3-й главе, он не выявлялся, а в железах до и после лечения его экспрессия составляла 1,2–1,7 балла, что не имело различий с контрольной группой. По-видимому, этот маркер имеет значение при малигнизации и никак не реагирует на доброкачественные изменения эндометрия.

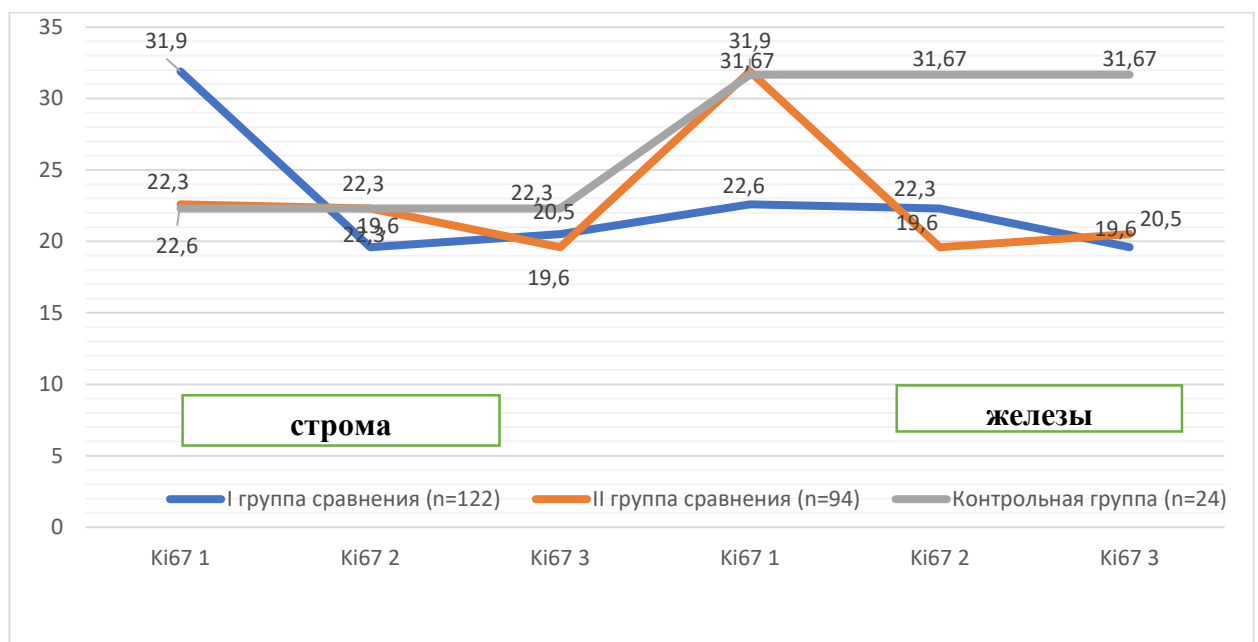


Рисунок 17 – Показатели экспрессии Ki 67 в строме и железах эндометрия в динамике проводимого лечения (в баллах)

Изменения 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. Если до лечения в строме эндометрия

содержание Ki67 составляло в среднем 31,9 %, то к завершению терапии доля окрашенных клеток в среднем снижалась до 19,6 %. В железах эндометрия у пациенток с ГЭ снижение уровня Ki67 было не столь значительным – с 22,6 до 19,6 %. У пациенток с АГЭ наиболее высокими были показатели Ki67 в железах (в среднем 31,6 %), что практически не отличалось от показателей контрольной группы, однако к окончанию лечения среднее содержание Ki67 снизилось до 20,5 %.

Что касается стромы, то в отличие от пациенток с ГЭ показатели женщин с АГЭ находились в пределах нормы и не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Видимо, у пациенток с АГЭ большее значение имели особенности клеточной дифференцировки и апоптоза, а не активность пролиферации.

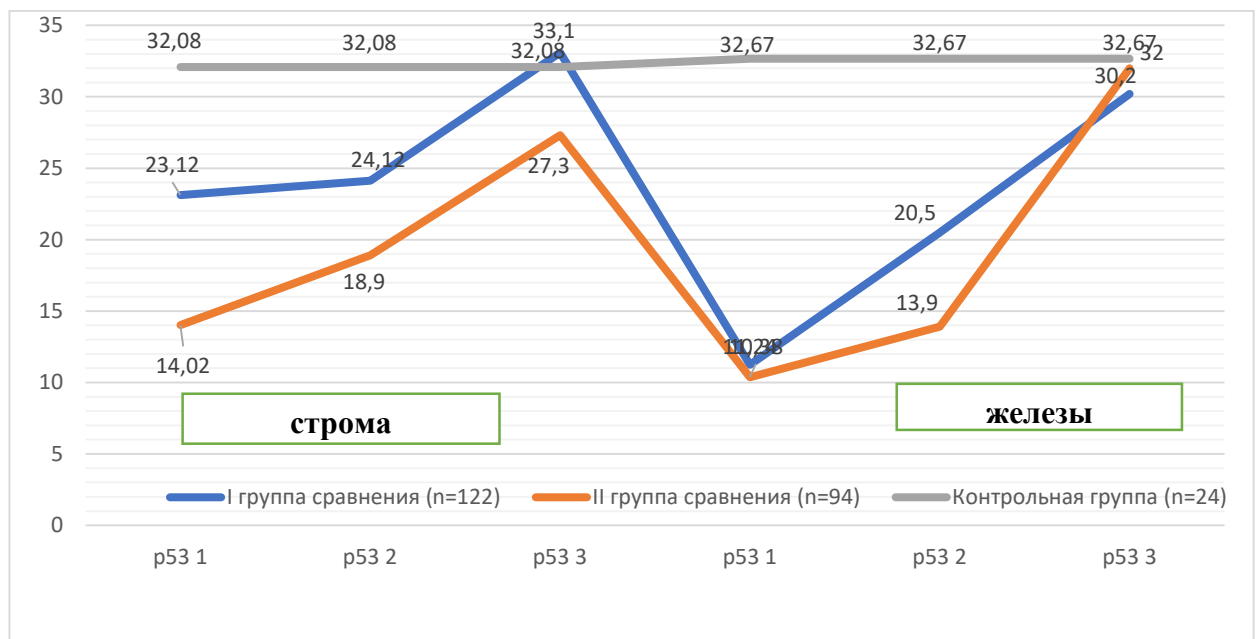


Рисунок 18 – Показатели экспрессии p53 в строме и железах эндометрия в динамике проводимого лечения (в баллах)

Исследования p53 – основного маркера клеточного апоптоза – указывали на то, что до лечения в строме и железах эндометрия женщин из групп сравнения содержание p35 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.

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.

Ниже представлены модели для прогнозирования малигнизации АГЭ в зависимости от исходного состояния эндометрия и его рецептивности, что позволяет обосновать использование выбранной панели ИГХ-маркеров в качестве диагностического и прогностического инструмента в нашем исследовании (рис. 19).

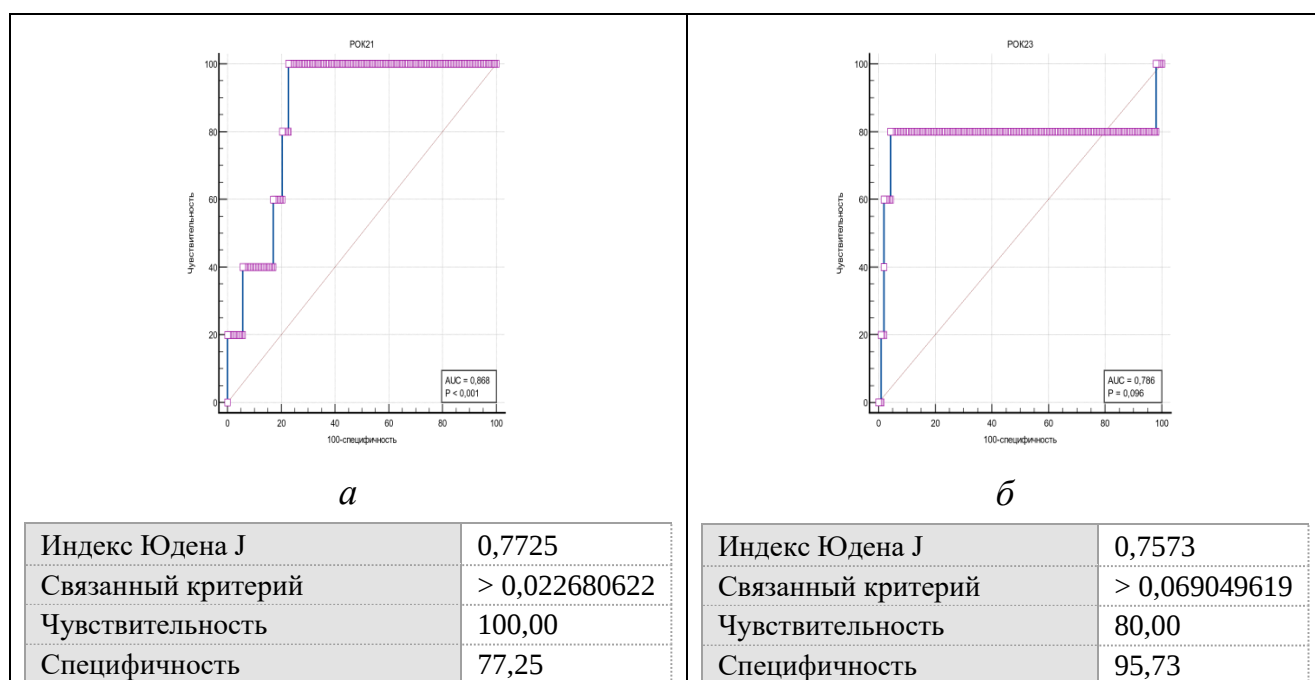
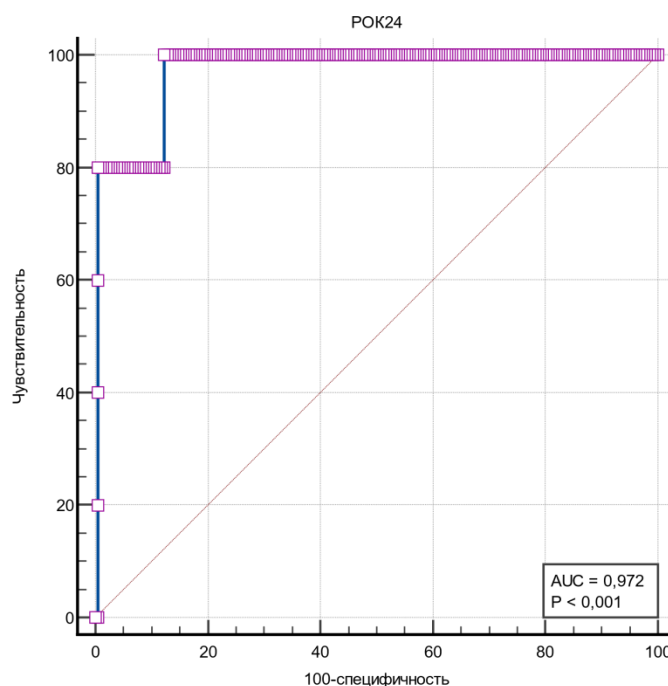


Рисунок 19 – Прогностическая ценность показателей экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в прогнозировании гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста:
а – до лечения; б – после лечения

Рассматривая полученные значения, отметим, что на этапе установления диагноза определение изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых

рецепторов дает возможность прогнозировать малигнизацию атипической 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 (площадь AUC = 0,788).

Мы также рассмотрели модель общей эффективности используемых схем лечения в плане прогноза малигнизации АГЭ, включающую изменения рецепторов стромы и желез эндометрия в динамике проводимой терапии (рис. 20).



Индекс Юдена J	0,8768
Связанный критерий	> 0,017855542
Чувствительность	100,00
Специфичность	87,68

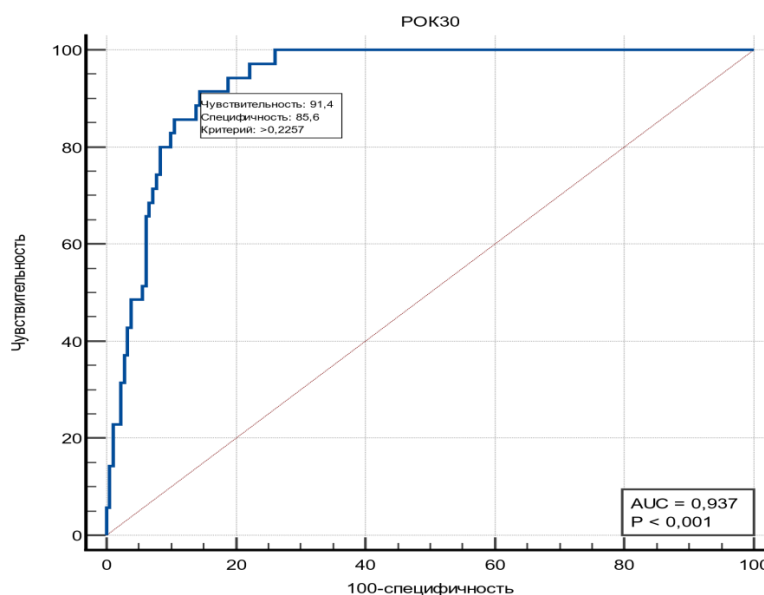
Рисунок 20 – Прогностическая ценность показателей экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в прогнозировании малигнизации атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста в динамике лечения

Полученные значения свидетельствуют о том, что сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов увеличивают риск малигнизации АГЭ. Специфичность этой прогностиче-

ской модели составила 87,68 %, чувствительность – 100 %, площадь AUC = 0,972.

Далее нами был проведен анализ предсказательной ценности изменения уровня экспрессии рецепторов эндометрия в сочетании с составом микрофлоры полости матки при прогнозировании рецидива АГЭ (рис. 21).

Было установлено, что чувствительность модели составляет 91,43 %, а специфичность – 85,56 % (площадь AUC = 0,937).

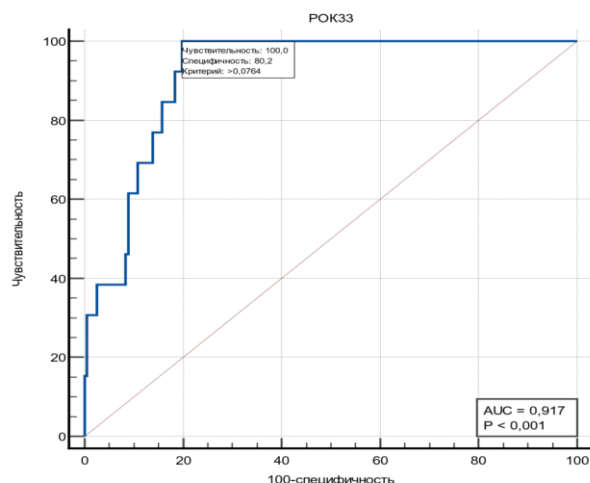


Индекс Юдена J	0,7698
Связанный критерий	> 0,225740835
Чувствительность	91,43
Специфичность	85,56

Рисунок 21 – Прогноз рецидива АГЭ, основанный на анализе состава микробиоты полости матки и показателей экспрессии рецепторов эндометрия после лечения

Прогноз рецидива ГЭ представлен на рис. 22.

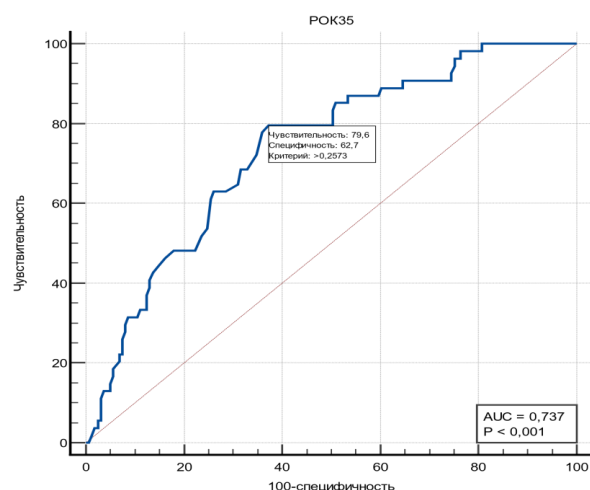
ROC-кривая, приведенная на рис. 22, свидетельствует о том, что присутствие определенной микробной флоры в полости матки у женщин с ГЭ увеличивает риск рецидива патологии. Чувствительность модели составляет 100 %, специфичность – 80,20 %, площадь AUC = 0,917.



Индекс Юдена J	0,8020
Связанный критерий	> 0,076441224
Чувствительность	100,00
Специфичность	80,20

Рисунок 22 – Прогноз рецидива ГЭ, основанный на анализе состава микробиоты полости матки и показателей экспрессии рецепторов эндометрия после лечения

Заслуживает внимания также прогнозирование перехода простой гиперплазии в атипическую, ROC-кривая представлена на рис. 23.



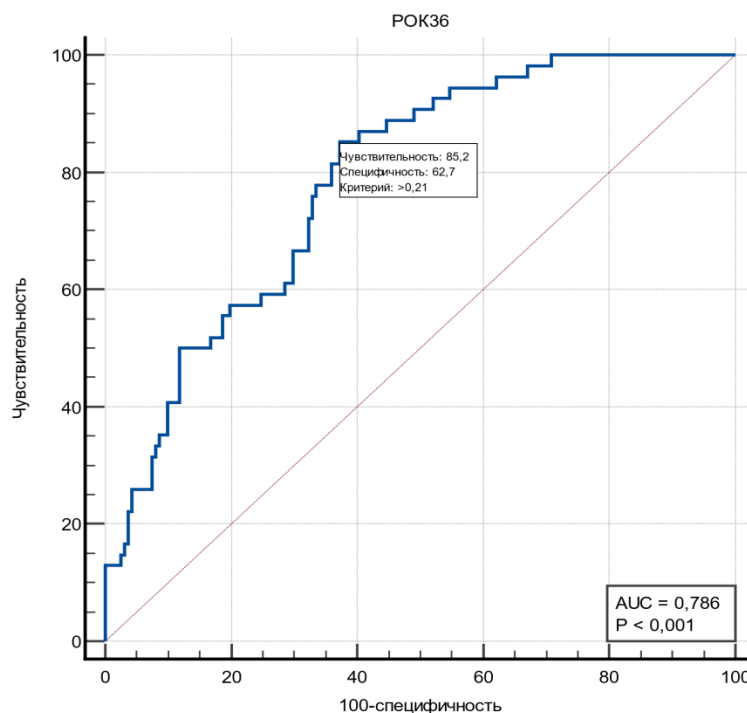
Индекс Юдена J	0,4236
Связанный критерий	> 0,257287056
Чувствительность	79,63
Специфичность	62,73

Рисунок 23 – Прогноз перехода ГЭ в АГЭ, основанный на анализе состава микробиоты полости матки и показателей экспрессии рецепторов эндометрия после лечения (площадь AUC = 0,737)

Отметим, что, 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 (рис. 24).

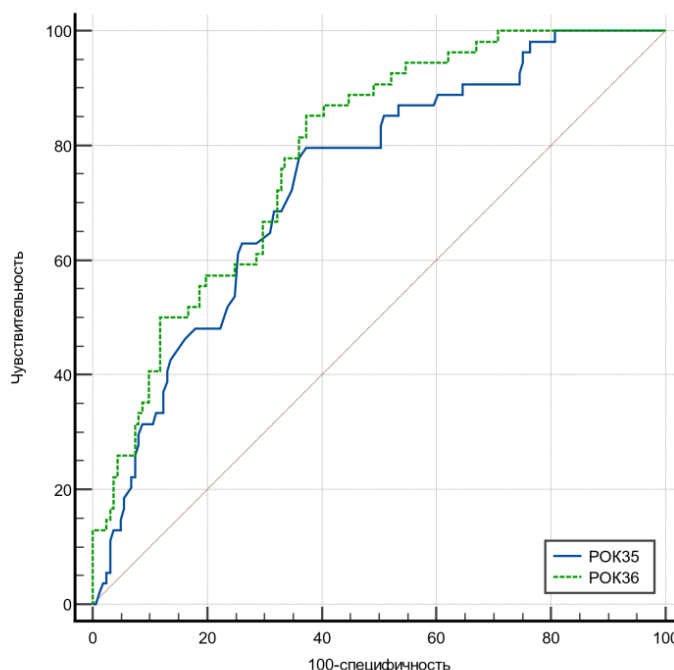
Было установлено, что наличие эндометрита при прочих одинаковых показателях (экспрессии гормональных рецепторов и состава микробиоты полости матки) увеличивает риск трансформации ГЭ в АГЭ, чувствительность модели составляет 85,19 %, а специфичность при этом остается прежней – 62,73 %.



Индекс Юдена J	0,4792
Связанный критерий	> 0,210029722
Чувствительность	85,19
Специфичность	62,73

Рисунок 24 – Прогноз перехода ГЭ в АГЭ у женщин с эндометритом, основанный на анализе состава микробиоты полости матки и показателей экспрессии рецепторов эндометрия после лечения (площадь AUC = 0,786)

Наиболее наглядно влияние эндометрита на предсказательную ценность модели показано на рис. 25.



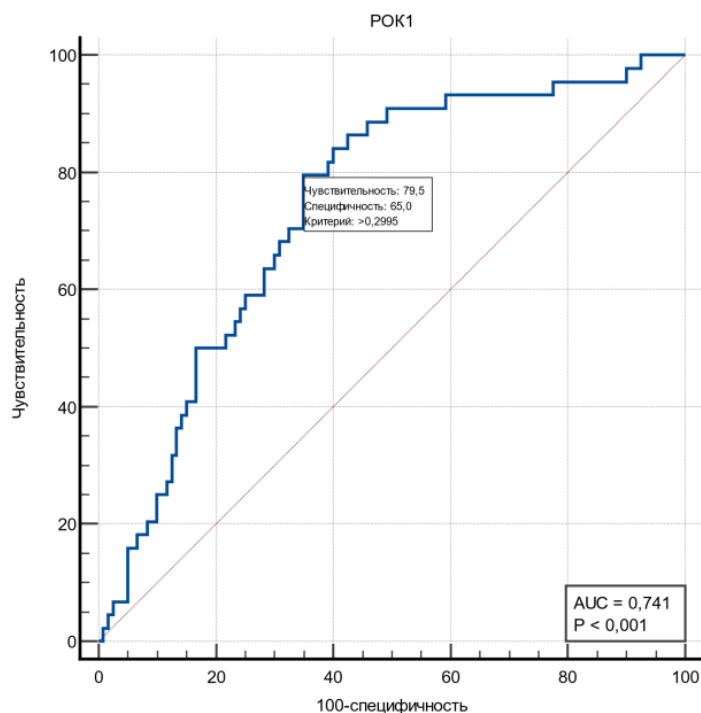
РОК без учета эндометрита (35) ~ РОК с учетом эндометрита (36)	
Разность площадей	0,0489
Среднеквадратическая ошибка ^a	0,0269
Интервал доверия 95 %	от -0,00375 до 0,102
z-статистика	1,820
Уровень значимости	p = 0,0687

Рисунок 25 – Прогноз перехода ГЭ в АГЭ у женщин с учетом наличия гистологически подтвержденного эндометрита и без него, основанный на анализе состава микробиоты полости матки и показателей экспрессии рецепторов эндометрия после лечения

Отметим, что разность площадей AUC составляет 0,0489 ($p = 0,0687$).

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

Прогноз наступления беременности у женщин, которым проводилась терапия по 1-й схеме, включающей прогестагены (МПА), представлен на рис. 26.



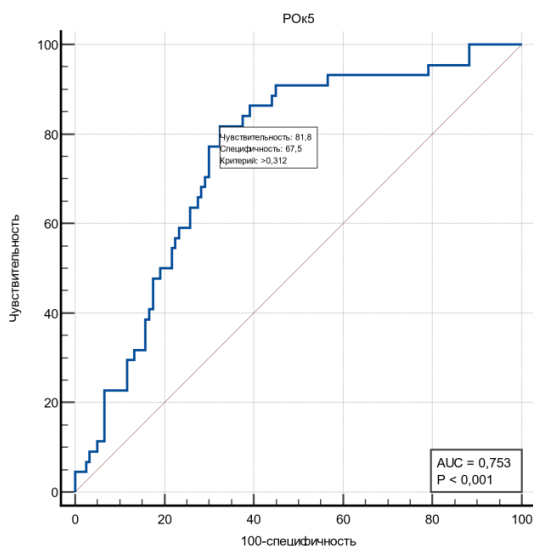
Индекс Юдена J	0,4455
Связанный критерий	> 0,299466726
Чувствительность	79,55
Специфичность	65,00

Рисунок 26 – Прогноз наступления беременности у женщин с ГЭ и АГЭ, которым проводилась терапия прогестагенами (МПА)

Прогноз наступления беременности у женщин, которым проводилась терапия прогестагенами, 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 (рис. 27).

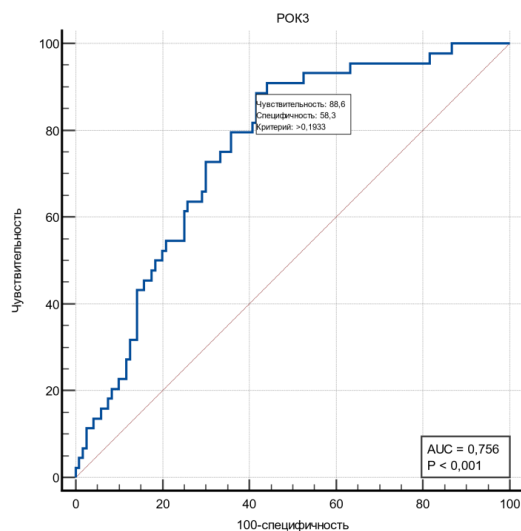
Предложенная схема терапии достаточно эффективна в плане наступления беременности, что подтверждается площадью под кривой $AUC = 0,753$ и высокой чувствительностью модели – 81,82 %. Специфичность предложенной модели составляет в среднем 67,5 %.



Индекс Юдена J	0,4932
Связанный критерий	> 0,311955644
Чувствительность	81,82
Специфичность	67,50

Рисунок 27 – Прогноз наступления беременности у женщин, получавших лечение по схеме 2 (прогестагены + антибактериальная терапия)

Прогноз беременности у пациенток, получавших лечение по третьей схеме (ГнРГ+ЛНГ-ВМС), представлен на рис. 28.



Индекс Юдена J	0,4697
Связанный критерий	> 0,193309112
Чувствительность	88,64
Специфичность	58,33

Рисунок 28 – Прогноз наступления беременности у женщин, получавших лечение по схеме 3

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 % женщин наступление естественной беременности маловероятно, они нуждаются в дополнительной терапии (например, в использовании вспомогательных репродуктивных технологий).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. В процессе лечения как в строме, так и в железах эндометрия уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов существенно повышается и результаты женщин из групп сравнения приближаются к показателям контрольной группы.

2. Наряду с этим у женщин с атипической гиперплазией эндометрия соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме продолжает оставаться существенно ниже показателя контрольной группы, что связано с сохраняющейся низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов. В железах восстановление рецептивности эндометрия проходит более успешно.

3. На фоне терапии пролиферативная активность клеток стромы и желез эндометрия (по показателям Ki67) у женщин с ГЭ снижается почти вдвое, в то время как у пациенток с АГЭ показатели Ki67 не имеют статистически значимых отличий от значений в контрольной группе. Это косвенно указывает на то, что при АГЭ имеет большее значение дифференцировка и апоптоз клеток, а не повышение пролиферативной клеточной активности.

4. Экспрессия P53 (маркера клеточного апоптоза) в строме и железах в динамике проводимого лечения достигает нормального уровня у пациенток как с ГЭ, так и с АГЭ.

5. Диагностическая модель малигнизации АГЭ, основанная на показателях экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в сочетании с показателями экспрессии Ki67 и p53, дает возможность прогнозировать малигни-

зацию АГЭ с чувствительностью 100 % и специфичностью 77,25 % (площадь AUC = 0,868).

6. Диагностическая ценность Е-кадгерина невысока в плане прогнозирования беременности и малигнизации у женщин с ГЭ и АГЭ.

7. 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 у конкретной женщины.

8. В рамках терапии ГЭ наиболее эффективно в плане наступления беременности применение прогестагенов (прогноз), 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология эндометрия в репродуктивном возрасте – это не только риск малигнизации и формирования аденокарциномы эндометрия, но и проблемы, связанные с нарушением репродуктивной функции.

В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы занимают одно из ведущих мест, женщины с гиперплазией эндометрия составляют 30–50 % от всех госпитализированных пациенток.

С развитием ультразвуковой диагностики и технологическим прогрессом выявляемость ГЭ при неявных клинических проявлениях повышается и составляет, по данным различных авторов, 5–6 %. Имеются сведения о том, что патология эндометрия без аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте регистрируется в 7,8–34,9 % случаев.

Таким образом, проблемы раннего выявления патологии, профилактики малигнизации и восстановления эндометрия для последующей реализации репродуктивной функции у женщин весьма актуальны и значимы.

На базе ГБУЗ «МЦ Династия» в период с 2014 по 2023 год (10 лет) нами были обследованы и пролечены 216 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с гиперпластическими процессами эндометрия. У 122 из них морфологически была подтверждена простая гиперплазия эндометрия, эти пациентки составили первую группу сравнения, средний возраст женщин в группе – 33,9 года. 94 женщины, у которых была диагностирована атипическая гиперплазия эндометрия, были включены во II группу сравнения, средний возраст женщин в группе – 36,3 года. В состав контрольной группы вошли 24 пациентки без хронических соматических или гинекологических заболеваний, которые могли бы оказать влияние на их репродуктивную функцию, они проходили подготовку к ЭКО по причине мужского бесплодия; средний возраст женщин в группе составил 36,4 года.

Распределение пациенток в группы сравнения проводилось в соответствии с действующей классификацией ВОЗ 2014 г. (бинарная).

Критериями включения в группы сравнения являлись: 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.

Группа контроля: здоровые женщины репродуктивного возраста без острых соматических или гинекологических заболеваний, не имеющие противопоказаний к вынашиванию беременности, проходящие подготовку к ЭКО в связи с наличием мужского фактора бесплодия.

Исследование проводилось поэтапно.

1 этап – ретроспективное когортное исследование женщин с гиперплазией эндометрия, которые были распределены на 2 группы сравнения – с гиперплазией без атипии и с атипической гиперплазией. В контрольную группу вошли здоровые женщины, вступающие в протоколы ЭКО в связи с мужским бесплодием.

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 момента наступления беременности.

Все полученные результаты обрабатывались в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. После получения результатов был проведен ROC-анализ предсказательной ценности диагностического алгоритма, позволяющего прогнозировать рецидив ГЭ, онкологическую трансформацию эндометрия, возможность наступления беременности.

Расчет размера выборки проведен с помощью онлайн-сервиса для статистической обработки данных медицинских исследований. Мощность критерия при расчете размера выборки равна 0,80.

Учитывая влияние соматического здоровья на развитие гиперэстрогении, которая доказанно является одним из звеньев патогенеза гиперпластических процессов, мы проанализировали особенности образа жизни, репродуктивного анамнеза, контрацепции, перенесенной и сопутствующей соматической и гинекологической патологии пациенток сравниваемых групп.

Распределение женщин по социальному положению было достаточно однородным. Ни одна пациентка не осуществляла свою профессиональную деятельность на производстве с вредными условиями труда. Все пациентки имели высшее или среднее специальное образование, большинство женщин работали, примерно третью часть в каждой группе составляли домохозяйки.

Важное значение для реализации репродуктивной функции имеет масса тела. Было установлено, что в группе пациенток с ГЭ индекс массы тела составляет $26,01 \pm 0,37$, в группе с АГЭ – $26,25 \pm 0,39$, в группе контроля – $26,27 \pm 1,86$. Статистически значимых различий по ИМТ в группах не определялось.

При обращении за медицинской помощью пациентки предъявляли разные жалобы.

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.

Боли при ГЭ и АГЭ мы связываем с наличием сопутствующей гинекологической патологии, такой как миома матки и/или аденомиоз.

Рассматривая особенности менструальной функции, отметим, что почти у половины женщин в выделенных группах менструации были обильными, у каждой 5-й пациентки в обеих группах сравнения продолжительность мен-

струального кровотечения составляла более 7 дней. Альгоменорея регистрировалась у $30,1 \pm 4,4$ % женщин с ГЭ и $32,9 \pm 4,9$ % с АГЭ ($p = 0,671$). О диспареунии сообщили $18,0 \pm 3,5$ % пациенток с ГЭ и $22,3 \pm 4,3$ % с АГЭ ($p = 0,466$). На продолжительность цикла в пределах 21-24 дней указывали $38,5 \pm 4,4$ % женщин с ГЭ и $47,8 \pm 5,1$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,168$), от 25 до 31 дня – $44,3 \pm 4,5$ % и $38,9 \pm 5,0$ % соответственно ($p = 0,423$). У остальных пациенток менструальный цикл продолжался от 32 до 35 дней – их доля в группах сравнения составляла $17,2 \pm 3,4$ % и $13,8 \pm 3,6$ % ($p = 0,493$) соответственно.

Статистически значимых различий при сравнении менструальной функции у женщин с разными формами гиперплазии эндометрия выявлено не было.

В отношении перенесенных соматических заболеваний практически по всем показателям наблюдались статистически значимые различия между женщинами из групп сравнения и контрольной группы. В то же время показатели женщин с ГЭ и АГЭ не имели достоверных различий. Наиболее часто пациентки с гиперпластическими процессами указывали на такие перенесенные заболевания, как доброкачественная патология молочных желез ($42,6 \pm 4,5$ % пациенток с ГЭ и $46,8 \pm 5,1$ % женщин с АГЭ, $p = 0,537$), метаболический синдром ($56,5 \pm 4,5$ % в I группе сравнения и $44,7 \pm 5,1$ % во II группе сравнения, $p = 0,08$), патология системы пищеварения (стеатогепатоз) ($40,2 \pm 4,5$ % и $27,6 \pm 4,6$ %, $p = 0,05$), гипотиреоз ($21,3 \pm 3,7$ % и $18,1 \pm 4,0$ % соответственно, $p = 0,557$).

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 ($p = 0,003$). Кроме того, у $33,6 \pm 4,3$ % женщин с ГЭ и у $27,7 \pm 4,6$ % с АГЭ ($p = 0,349$) имелись указания на фолликулярные кисты, наличие которых свидетельствует о нарушении процессов овуляции. Им проводилось консервативное лечение.

У подавляющего большинства пациенток из групп сравнения перенесенная гинекологическая патология была сочетанной. В контрольной группе на сочетанную гинекологическую патологию в анамнезе указали 2 пациентки, у остальных женщин имелись те или иные нарушения репродуктивного здоровья, которые к моменту обследования были устранены.

В анамнезе женщин сравниваемых групп имелись и хирургические вмешательства. Наиболее часто пациенткам с гиперплазией эндометрия выполнялось выскабливание полости матки – $65,6 \pm 4,3$ % женщин с ГЭ и $75,5 \pm 4,5$ % с АГЭ ($p = 0,113$). Указания на цистэктомию имелись в анамнезе $14,7 \pm 3,2$ % пациенток из I группы сравнения и $17,0 \pm 3,9$ % из II группы сравнения ($p = 0,648$). Миомэктомию перенесли $9,8 \pm 2,7$ % женщин с ГЭ и $5,3 \pm 2,3$ % пациенток с АГЭ ($p = 0,205$).

В процессе обследования женщин было установлено, что у большинства из них имеются хронические экстрагенитальные заболевания, причем почти у трети пациенток сравниваемых групп они носили сочетанный характер. Однако в момент госпитализации острых состояний, являющихся противопоказанием к проведению хирургического вмешательства (гистероскопии, выскабливания полости матки), не было. Большинство патологических состояний так или иначе было связано с нарушением гормонального фона (гипотиреоз, фиброзно-кистозная мастопатия, метаболический синдром, стеатогепатоз, аутоиммунный тиреоидит). В контрольной группе указанная патология отмечалась в единичных случаях.

Что касается сопутствующей гинекологической патологии, то в основном это были состояния, связанные с хроническим воспалительным процессом или гиперэстрогенией.

Особого внимания заслуживала репродуктивная функция женщин, входящих в исследование. В анамнезе большинства пациенток сравниваемых групп имела место беременность, однако исходы ее были различными. Среди пациенток с ГЭ только 5 (4,1 %) женщин не имели ни одной беременности, в группе с АГЭ таких пациенток не было. Вместе с тем все женщины в обеих

группах указывали на отсутствие беременности в последние 3–5 лет перед поступлением в стационар без применения каких-либо средств контрацепции, что можно расценивать как вторичное бесплодие.

Таким образом, статистически значимых различий в структуре гинекологических и экстрагенитальных заболеваний у пациенток сравниваемых групп (с ГЭ и АГЭ) не было, что позволило считать выделенные группы пациенток сопоставимыми при проведении дальнейших лабораторных и инструментальных исследований. В структуре перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний преобладали патологии, оказывающие влияние на синтез половых гормонов, а именно: метаболический синдром, сопровождающийся висцеральным ожирением, гипертонией и инсулинорезистентностью; стеатогепатоз; гипотиреоз. Среди гинекологических патологий ведущее место занимали хронические воспалительные заболевания матки и придатков, кистозные изменения яичников (фолликулярные кисты или мультифолликулярные изменения в яичниках), гиперпластические процессы матки. У всех пациенток имело место нарушение репродуктивной функции, поскольку в течение 3–5 лет до начала исследования при наличии регулярной половой жизни отсутствовала беременность и у большинства женщин имелись нарушения менструального цикла.

Первым этапом в диагностике гиперпластических заболеваний эндометрия и миометрия в настоящее время является УЗИ. При проведении УЗИ специфических объективных различий между ГЭ и АГЭ в «серой шкале» В-режима не обнаруживалось. В режиме ЦДК васкуляризации ни в одном случае не выявлялось, в отдельных случаях регистрировались мелкие цветовые 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. Структура эндометрия была преимущественно однородной, хотя в некоторых случаях имелись мелкие анэхогенные включения.

Что касается гистологической верификации диагноза, то у 27 ($22,1 \pm 3,8$ %) пациенток с ГЭ и у 49 ($52,1 \pm 5,2$) 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 и дадут представление о состоянии микробиоты у пациенток с ГЭ и АГЭ. У части пациенток в анамнезе имели место инфекции, передаваемые половым путем, – хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, однако ни в одном случае при поступлении в гинекологический стационар специфическая инфекция не регистрировалась. В связи с этим дополнительные ПЦР-исследования не проводились, а был выполнен бакпосев материала из полости матки.

Практически все выделенные микроорганизмы не являлись возбудителями инфекций. В I группе сравнения наличие микроорганизмов в количестве, превышающем физиологические нормы, было выявлено у 24 ($19,7 \pm 3,6$ %) пациенток, в то время как во II группе сравнения женщин с микробным обсеменением полости матки было 38 ($40,4 \pm 5,1$ %), $p < 0,001$.

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

Сопоставляя полученные результаты с гистологическими заключениями, укажем, что эндометрит, сопровождающий развитие гиперпластического процесса в эндометрии, определялся у 53,3 % пациенток с ГЭ и только у 31,9 % женщин с АГЭ ($p < 0,001$).

В контрольной группе также был проведен забор бакпосева из полости матки пациенток. Только у 1 ($4,1 \pm 4,1$) 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*.

С учетом опубликованных данных о влиянии микробиоты на эндометрий нами был проведен ROC-анализ, позволяющий 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, нами 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 полученных результатов 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 значительно 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 значительно 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.

Рассматривая экспрессию маркеров клеточной активности эндометрия, отметим, что в контрольной группе средние значения Ki67 в строме составляли $22,92 \pm 0,42$ %, в то время как в железах – $31,67 \pm 2,78$ %, при этом соотношение экспрессии клеток стромы и желез составляло 0,72. 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, клеточный апоптоз у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия был статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Экспрессия Е-кадгерина, отвечающего за межклеточную адгезию и дифференцировку клеток, была выявлена нами 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. У пациенток с ГЭ и АГЭ экспрессия Е-кадгерина составила $1,33 \pm 0,04$ балла и $1,29 \pm 0,047$ балла соответственно, статистически значимой разницы между группами не выявлено.

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. С учетом того факта, что все женщины находились в репродуктивном возрасте и планировали беременность в ближайшее после окончания лечения время, максималь-

ная продолжительность гормонотерапии составляла 1 год. В течение последующего года оценивались результаты лечения. Если на протяжении 6 месяцев после завершения лечения и нормализации состояния эндометрия не наступала беременность, женщине предлагалось экстракорпоральное оплодотворение. Возможность рецидивов гиперплазии эндометрия в случае отсутствия беременности оценивалась в течение двух лет.

Использовались следующие схемы лечения:

Схема 1. В процессе лечения использовался медроксипрогестерона ацетат 150 мг/мл, препарат 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. Далее, как в 1-й схеме, оценивалось состояние эндометрия через 3 месяца 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, включающее УЗИ-исследование, при намерении женщины забеременеть ВМС удалялась и проводилась иммуногистохимическая оценка эндометрия.

После завершения лечения проводилось восстановление нормального овуляторного менструального цикла и подготовка к беременности (в соответствии с клиническими рекомендациями «Прегравидарная подготовка»).

В результате проведенного лечения в первый год после отмены терапии естественная беременность наступила у 36 ($29,5 \pm 4,1$ %) женщин с ГЭ и у 9 ($9,6 \pm 2,9$ %) пациенток с АГЭ ($p < 0,001$). 39 ($31,9 \pm 4,2$ %) женщинам первой группы сравнения и 13 ($13,8 \pm 3,6$ %) пациенткам второй группы сравнения было предложено ЭКО. В результате ЭКО беременность наступила у 16 ($13,1 \pm 3,1$ %) женщин с ГЭ и у 3 ($3,1 \pm 1,8$ %) пациенток с АГЭ ($p < 0,001$).

Что касается рецидива гиперпластического процесса, то в группе с ГЭ рецидив регистрировался у $10,7 \pm 2,8$ % женщин, среди пациенток с АГЭ – в $38,3 \pm 5,0$ % случаев ($p < 0,001$). Кроме того, у $4,9 \pm 1,9$ % женщин из группы с ГЭ в течение 2 лет после окончания лечения и безуспешных попыток забеременеть была диагностирована АГЭ, а у $5,3 \pm 2,4$ % женщин из группы с АГЭ – карцинома эндометрия.

Анализ микрофлоры полости матки проводился перед ЭКО у 39 пациенток с ГЭ и у 13 женщин с АГЭ. В обеих группах условно-патогенная микрофлора присутствовала в единичных случаях, превышение содержания микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры регистрировалось у 3 пациенток с ГЭ и только у 1 с АГЭ.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что терапия в нашем исследовании 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 онкологического 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. В отношении прогестероновых рецепторов динамика была более выраженной.

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 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. Если до лечения в строме эндометрия содержание Ki67 составляло в среднем 31,9 %, то к завершению терапии доля окрашенных клеток в среднем снижалась до 19,6 %. В железах эндометрия у пациенток с ГЭ снижение уровня Ki67 было не столь значительным – с 22,6 до 19,6 %. У пациенток с АГЭ наиболее высокими были показатели Ki67 в железах (в среднем 31,6 %), что практически не отличалось от показателей контрольной группы, однако к окончанию лечения среднее содержание Ki67 снизилось до 20,5 %.

Что касается стромы, то в отличие от пациенток с ГЭ показатели женщин с АГЭ находились в пределах нормы и не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Видимо, у пациенток с АГЭ большее значение имели особенности клеточной дифференцировки и апоптоза, а не активность пролиферации.

Исследования p53 – основного маркера клеточного апоптоза – указывали на то, что до лечения в строме и железах эндометрия женщин из групп сравне-

ния содержание p35 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.

Что касается Е-кадгерина, то в строме эндометрия женщин выделенных групп он не выявлялся, а в железах до и после лечения его экспрессия составляла 1,2–1,7 балла, что не имело различий с контрольной группой. По-видимому, этот маркер имеет значение при малигнизации и никак не реагирует на доброкачественные изменения эндометрия.

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 атипической 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 (площадь AUC = 0,788).

Сохраняющиеся в процессе лечения изменения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов увеличивают риск малигнизации АГЭ. Специфичность этой прогностической модели составила 87,68 %, чувствительность – 100 %, площадь AUC = 0,972.

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, специфич-

ность 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, далее нами 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, 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. Предложенная схема терапии достаточно эффективна в плане наступления беременности, что подтверждается площадью под кривой $AUC = 0,753$ и высокой чувствительностью модели – 81,82 %. Специфичность предложенной модели составляет в среднем 67,5 %.

Анализ модели прогнозирования беременности у пациенток, получавших лечение по третьей 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 % женщин наступление естественной беременности маловероятно, они нуждаются в дополнительной терапии (например, в использовании вспомогательных репродуктивных технологий).

Таким образом, полученные нами результаты позволили установить, что 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 у конкретной женщины.

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*, *Capnocytophaga* и *Staphylococcus 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 Е-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 прогестагенами, 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 аспирата 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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамян, Л.В. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? / Л.В. Адамян, Н.С. Мельникова, В.Н. Касян // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25(2). – С. 113–119.
2. Адамян, Л.В. Современные представления о микробиоте эндометрия / Л.В. Адамян, Т.В. Припутневич, И.Э. Григорян и др. // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28(6). – С. 159–163.
3. Амирасланов, А.Т. Факторы риска и прогностические показатели атипичской гиперплазии эндометрия / А.Т. Амирасланов, С.И. Сафарова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12(2). – С. 7–11.
4. Арутюнян, Н.А. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин различных возрастных групп с бесплодием и гиперпластическими процессами в эндометрии / Н.А. Арутюнян, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15(3). – С. 15–19.
5. Арутюнян, Н.А. Роль определения иммуногистохимических маркеров эндометрия у женщин с бесплодием и гиперплазией эндометрия / Н.А. Арутюнян, Т.А. Джибладзе // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 4. – С. 27–28.
6. Атабекова, Л.А. Значение эхографии в комплексной диагностике гиперпластических процессов эндометрия в условиях поликлиники / Л.А. Атабекова, Н.М. Виноградова, Е.И. Шарапова, С.Г. Бурков // SonoAce International (журнал по ультразвуковой диагностике). – 2006. – № 14. – С. 29–34.
7. Баринова, В.В. Маточный микробиом и иммуногистохимические маркеры хронического эндометрита при привычном невынашивании беременности / В.В. Баринова, Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева и др. // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 84–94.
8. Беньян, А.С. Перспективы восстановления функции эндометрия у женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки после неудачной попытки экс-

- тракорпорального оплодотворения / А.С. Беньян, И.В. Гилевич-Родкина, Л.С. Целкович и др. // Гены & Клетки. – 2020. – Т. 15(3). – С. 48–54.
9. Боровиков, И.О. Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия / И.О. Боровиков, И.И. Куценко и др. // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 21–1. – С. 182–189.
 10. Боровкова, Н.В. Апоптоз клеток эндометрия в норме и при пролиферативных заболеваниях матки / Н.В. Боровкова, М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 2. – С. 48–53.
 11. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М.: RUGRAM, 2022. – 464 с.
 12. Бреусенко, В.Г. Проллиферативные процессы в эндометрии у пациенток в пре- и постменопаузе. Влияние патологической пролиферации на стероидно-рецепторный профиль эндометрия / В.Г. Бреусенко, Е.Н. Карева, Г.Н. Голухов и др. // Российский вестник акушера-гинеколога – 2016. – Т. 16(4). – С. 25–31.
 13. Бровкина, О.И. Ген ESR1: [Электронный ресурс] / О.И. Бровкина // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. – 2021. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/ESR1>
 14. Ванакова, А.И. Роль микробиоты полости матки в генезе полипов эндометрия / А.И. Ванакова, Н.В. Долгушина, Т.В. Припутневич // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 11. – С. 43–47.
 15. Ворошилина, Е.С. Возможности оценки микробиоты полости матки с использованием ПЦР в реальном времени / Е.С. Ворошилина, Д.О. Зорникова, А.В. Копосова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1. – С. 14–21.
 16. Всемирная организация здравоохранения. Женщины и здоровье. – 2018. – <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health/>
 17. Габидуллина, Р.И. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток / Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова, Ф.Р. Нухбала и др. // Гинекология. – 2019. – № 21(6). – С. 53–58.

18. Гависова, А.А. Особенности тканевого метаболизма андрогенов в эндометрии: современный взгляд / А.А. Гависова, М.А. Шевцова, Л.Т. Цховребова // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 9. – С. 21–27.
19. Гаджиева, Л.Т. Роль генетических и эпигенетических изменений в развитии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия / Л.Т. Гаджиева, С.М. Пронин, С.В. Павлович, В.И. Киселев // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 5. – С. 48–54.
20. Григоренко, А.Н. Гиперплазия эндометрия: больше вопросов, чем ответов / А.Н. Григоренко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2017. – Т. 3(35). – С. 38.
21. Гусейнова, Р.Г. Клинически значимые факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте / Р.Г. Гусейнова, И.М. Ордянец, А.А. Персидская // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 8. – С. 32–38.
22. 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.
23. Джанашвили, Л.Г. Реализация репродуктивной функции у больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия I стадии / Л.Г. Джанашвили, Т.А. Назаренко, О.С. Балахонцева и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 4. – С. 45–51.
24. Дикарева, Л.В. Способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки. Патент РФ G01N33/50. RU2327164C1; 2008.
25. Доброхотова, Ю.Э. Гиперплазия эндометрия / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Сапрыкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 112 с.
26. Думановская, М.Р. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, А.В. Асатурова // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 4. – С. 23–31.

27. Ерофеева, Л.Г. Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия / Л.Г. Ерофеева, А.Г. Сидоркина, Г.Н. Новопашина, Б.Б. Ерофеев // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 6. – С. 82–88.
28. Жданов, А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов и гиперплазия эндометрия / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давыдова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136(3). – С. 309–311.
29. Завалко, А.Ф. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространённость патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы) / А.Ф. Завалко, Н.А. Котельникова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2016. – № 1. – С. 22–27.
30. Зиновьева, О.С. Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии / О.С. Зиновьева, Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина и др. // Медицинский альманах. – 2017. – № 6. – С. 84–87.
31. Ильина, И.Ю. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 150–156.
32. Исламиди, Д.К. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологии эндометрия / Д.К. Исламиди, Н.С. Белых, В.В. Ковалев, Н.М. Миляева // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22(1). – С. 96–103.
33. Ищенко, Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.С. Ищенко. – Москва, 2007. – 23 с.
34. Казачков, Е.Л. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом / Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 100–106.
35. Казачкова, Э.А. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности / Э.А. Казачкова,

- А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 3(186). – С. 36–41.
36. Калинкина, О.Б. Эндометриоидная карцинома у пациентки с атипичным эндометриозом яичника / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21(2), вып. 2. – С. 153–156.
 37. Калинкина, О.Б. Тактика при обильных маточных кровотечениях у женщин в периоде перименопаузы / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Magyar Tudományos Journal. – 2020. – № 47. – С. 43–44.
 38. Карева, Е.Н. Мембранный рецептор прогестерона PGRMC1 – потенциальная мишень лекарственных средств / Е.Н. Карева, В.А. Булгакова, Д.С. Гуторова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83(6). – С. 19–29.
 39. Карпова, А.Е. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия (обзор литературы) / А.Е. Карпова, И.П. Шабалова, Л.Г. Созаева, Л.Б. Тумгоева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66(2). – С. 87–94.
 40. Кебурия, Л.К. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы / Л.К. Кебурия, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 22–27.
 41. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, Л.А. Ляшенко. – М.: Димитрейд График Групп® (ПИК ВИНТИ), 2005. – 347 с.
 42. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 45 с. – https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf
 43. Коваленко, Т.Ф. Псевдоген PTENP1, в отличие от гена PTEN, метилирован в нормальных, гиперпластических и малигнизированных тканях эндометрия женщин среднего и пожилого возраста / Т.Ф. Коваленко, К.В. Морозова, Л.А. Озолия и др. // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10(1). – С. 43–50.

44. Коган, Е.А. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е.А. Коган // Архив патологии. – 2007. – № 6. – С. 21–24.
45. Козаченко, И.Ф. Рецептивность эндометрия у больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения / И.Ф. Козаченко, Н.М. Файзуллина, А.И. Щеголев, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 147–158.
46. Кондриков, Н.И. Патология матки. Руководство для врачей / Н.И. Кондриков, И.В. Барина. – 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2019. – С. 172.
47. Краснопольская, К.В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22(5). – С. 61–69.
48. Кубышкин, А.В. Воспаление, связанное с гиперплазией эндометрия: его роль в развитии и прогрессировании гиперплазии эндометрия / А.В. Кубышкин, Л.Л. Алиев, И.И. Фомочкина // Воспаление. – 2016. – Т. 65(10). – С. 785–794.
49. Локшин, В.Н. Внутриматочная патология у пациенток с бесплодием / В.Н. Локшин, Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева и др. // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24(4). – С. 28–32.
50. Макаров, И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Т. 14(1). – С. 17–19.
51. Маринкин, И.О. Гиперплазия эндометрия у женщин с коморбидным ожирением, работающих в условиях контакта с органическими растворителями / И.О. Маринкин, Л.А. Шпагина, Е.С. Лисова и др. // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 3. – С. 57–64.
52. Масыбаева, А.А. Морфологическая картина гиперпластических процессов эндометрия у женщин / А.А. Масыбаева // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 1. – С. 57–59.

53. Махина, Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – Т. 10(2). – С. 420–427.
54. Мкоян, Г.Ю. К вопросу об оптимизации терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом / Г.Ю. Мкоян, А.Г. Арутюнян, М.М. Айрапетян // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 5. – С. 144–149.
55. Ордянц, И.М. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте / И.М. Ордянц, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина, Д.С. Новгинов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – № 5(1). – С. 57–63.
56. Ордянц, И.М. Современные представления о частоте встречаемости полиморфизма генов ESR1 и PRG при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / И.М. Ордянц, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина, Т.А. Базиева // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2020. – № 3. – С. 112–120.
57. Павловская, М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М.А. Павловская // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – Т. 2(50). – С. 123–127.
58. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
59. Памфамиров, Ю.К. Диагностика гиперпластических процессов эндометрия / Ю.К. Памфамиров, О.В. Карапетян, А.Г. Татевосян, Д.В. Тищенко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2016. – Т. 19(2). – С. 119–122.
60. Пашков, В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.М. Пашков. – Москва, 2004. – 48 с.

61. Пашов, А.И. Консервативная терапия атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия: иммуногистохимические аспекты / А.И. Пашов, Е.Н. Сивова, А.К. Кириченко // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 10–18.
62. Подгорная, А.С. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы: практическое пособие для врачей / А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, Н.Н. Шибаева и др. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2018. – 33 с.
63. Подзолкова, Н.М. Современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лечения гиперплазии эндометрия / Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 8. – С. 192–199.
64. Прилепская, В.Н. Перименопауза и гормоны / В.Н. Прилепская // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2009. – С. 207–210.
65. Пронин, С.М. Фертилосберегающее лечение раннего рака эндометрия и сложной атипичной гиперплазии у молодых женщин детородного возраста / С.М. Пронин, О.В. Новикова, Ю.Ю. Андреева, Е.Г. Новикова // Международный гинекологический рак. – 2015. – Т. 25(6). – С. 1010–1014.
66. Пустотина, О.А. Гиперплазия эндометрия по данным УЗИ. Разбор клинических случаев / О.А. Пустотина // Научно-образовательный портал «Экспертология». – 2021. – <https://www.youtube.com/watch?v=JirQntXNYeA> – Web: <http://expertologiya.ru/>
67. Пустотина, О.А. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и add-back-терапия / О.А. Пустотина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23(2). – С. 63–69.
68. Романовский, О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде / О.Ю. Романовский // Гинекология. – 2004. – Т. 6(6). – С. 296–302.
69. Российское общество акушеров-гинекологов. Гиперплазия эндометрия: клинические рекомендации. – М., 2021. – 35 с.

70. Рудикова, А.А. Морфологические особенности эндометрия у женщин с различным типом нарушений репродуктивной функции / А.А. Рудикова, М.Р. Циклаури // Молодой ученый. – 2021. – № 48(390). – С. 483–487.
71. Сабанцев, М.А. Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией / М.А. Сабанцев, С.В. Шрамко, В.Г. Левченко и др. // Гинекология. – 2021. – Т. 23(1). – С. 18–24.
72. Савельева, Г.М. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Е.Н. Карева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18(6). – С. 17–24.
73. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению / Н.И. Свиридова, Л.В. Ткаченко, М.А. Яхонтова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18(1). – С. 83–95.
74. Серова, О.Ф. Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия / О.Ф. Серова, Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.В. Чархифалакян // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6(4). – С. 352–361.
75. Соловьева, А.В. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и перименопаузе / А.В. Соловьева, Л.А. Чегус // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 29–38.
76. Табеева, Г.И. Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите / Г.И. Табеева, А.В. Трегубова, А.В. Асатунова и др. // Гинекология. – 2023. – Т. 25(2). – С. 158–163.
77. Тен, А.Р. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное гормональными нарушениями / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова // Гинекология. – 2022. – Т. 24(4). – С. 283–288.

78. Тихомиров, А.Л. Эффективность комплексной терапии с применением индол-3-карбинола у пациенток с гормонозависимыми заболеваниями матки / А.Л. Тихомиров // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 138–144.
79. Тихоненко, И.В. Возможности комбинированного применения цветового доплеровского картирования и режима объемного сканирования в ультразвуковой диагностике доброкачественной патологии эндометрия / И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7(2). – С. 176–194.
80. Тихончук, Е.Ю. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 87–95.
81. Толибова, Г.Х. Гиперплазия эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20(6). – С. 90–95.
82. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – Москва: Практическая медицина, 2017. – 67 с.
83. Федотчева, Т.А. Молекулярные механизмы цитостатического и химиосенсибилизирующего действия гестагенов на опухолевые клетки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.А. Федотчева. – М., 2012. – 46 с.
84. Федотчева, Т.А. Клиническое применение прогестинов и механизмы их действия: настоящее и будущее (обзор) / Т.А. Федотчева // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13(1). – С. 93.
85. Фролова, Ю.С. Ранняя диагностика гиперплазии эндометрия на основании клинико-anamnestических факторов / Ю.С. Фролова, С.И. Елгина // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 11. – С. 132–139.
86. Хашукоева, А.З. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола / А.З. Хашукоева, С.А. Хлынова, И.Ю. Ильина, С.А. Керчелаева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 65–69.

87. Чернуха, Г.Е. К вопросу о гормональной чувствительности полипов эндометрия и эффективности применения левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы в качестве метода вторичной профилактики / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, А.А. Коршунов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 65–71.
88. Чехоева, А.Н. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы) / А.Н. Чехоева, Г.М. Габараев, М.Д. Бароева // Вестник новых медицинских технологий [Электронное издание]. – 2019. – № 4. – <http://vnmt.ru/Bulletin/E2019-4/1-4.pdf>
89. Чистякова, Г.Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика / Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина, И.И. Ремизова // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24(5). – С. 53–57.
90. Шварев, Е.Г. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.Р. Зоева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23(4). – С. 35–43.
91. Шварев, Е.Г. Маркеры менструальных выделений в диагностике патологии эндометрия / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.К. Аюпова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22(2). – С. 71–78.
92. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Шуршалина. – М., 2007. – 280 с.
93. Щеголова, Е.А. Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов у женщин различных возрастных периодов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Щеголова. – 2009. – 25 с.
94. Allison, K.H. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review / K.H. Allison, E. Tenpenny, S.D. Reed et al. // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2008. – No. 16. – Pp. 329–343.

95. 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. // *Front. Endocrinol.* – 2024. – №15. – P.1314432.
96. Arab, H. The role of progestogens in threatened and idiopathic recurrent miscarriage / H. Arab, A.J. Alharbi, A. Oraif et al. // *Int J Womens Health.* – 2019. – No. 11. – Pp. 589–596.
97. Armstrong, A.J. Diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia / A.J. Armstrong, V.U. Hurd, S. Elguero et al. // *J. Minimally invasive gynecology.* – 2012. – V. 19(5). – Pp. 562–71.
98. Auclair, M.-H. Guideline No.390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Practice Guideline // M.-H. Auclair, P.Y. Yong, S. Salvador et al. / *J Obstet Gynaecol Can.* – 2019. – V. 41(12). – Pp. 1789–1800.
99. Baker, J. Efficacy of oral progestin or intrauterine device administration in patients with complex endometrial hyperplasia with atypical or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature / J. Baker, A. Obermayr, V. Gebiski, M. Yanda // *Gynecological oncology.* – 2012. – V. 125(1). – Pp. 263–270.
100. Barr, K.E. Weight loss during intrauterine progestin treatment for atypical obesity-related hyperplasia and early-stage endometrial cancer / K.E. Barr, Ryan Nudge, A.E. Derbyshire et al. // *Predominant cancer (Phila).* – 2021. – V. 14(11). – Pp. 1041–1050.
101. Barzilova, V.D. The role of nucleolin in precancerous hyperplasia and endometrial carcinogenesis: an Ex Vivo and In Silico study / V.D. Barzilova, J. Drury, B. Rogers et al. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23(11). – P. 6228.
102. Beavis, A.L. Adding metformin to progestin therapy in the treatment of women with atypical endometrial hyperplasia / intraepithelial neoplasia or endometrial cancer to preserve fertility: negligible effect on response and low rates of endometrial cancer. live birth rates / A.L. Beavis, R.L. Stone, S.L. Wetington et al. // *N. Gynecological oncology.* – 2020. – V. 157(2). – Pp. 348–356.

103. Bostanji, E.I. Results of conservative management of patients with intraepithelial endometrial neoplasia / endometrial cancer: wait or heal! / E.I. Bostanji, U. Durmush, A.D. Choteli et al. // Turk J Med Sci. – 2022. – V. 52(3). – P. 871.
104. Bruchim, I. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches / I. Bruchim, R. Sarfstein, H. Werner // Frontiers in Endocrinology. – 2014. – No. 5. – Pp. 76–82.
105. Bufang, Xu. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- α 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / Xu Bufang, Sun Xiaoxi, Wu Ling // Fertil. Steril. – 2012. – V. 98(2). – Pp. 389–395.
106. Burgen, S. Endometrial hormone receptors and proliferation index in the periovulatory phase of stimulated embryo transfer cycles in comparison with natural cycles and the relationship with the clinical outcome of pregnancy / S. Burgen, F. Ubaldi, A. Tavaniotu et al. // Fertil Steril. – 2002. – No. 78. – Pp. 237–244.
107. Chandra, V. Therapeutic options for the treatment of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J.J. Kim, D.M. Benbrook et al. // J. Gynecol Oncol. – 2016. – V. 27(1). – C. 8.
108. Chao, A. Analysis of the endometrial lavage microbiota revealed an increased relative content of plastic-decomposing bacteria, *Bacillus pseudofirmus* and *Stenotrophomonas rhizophila* in women with endometrial cancer/ endometrial hyperplasia / A. Chao, A.S. Chao, Sai Lin et al. // Microbiol affecting the anterior cells. – 2022. – No. 12. – P. 1031967.
109. Chong, K.W. Expression of the second isoform of gonadotropin-releasing hormone (GnRH-II) in the human endometrium throughout the menstrual cycle / K.W. Chong, H.S. Lee, I.S. Parkhar, I.S. Kang // Mol Hum Reprod. – 2001. – No. 7. – Pp. 447–452.
110. Conneely, O.M. Reproductive functions of progesterone receptors / O.M. Conneely // Recent. Prog. Horm. Res. – 2002. – No. 57. – Pp. 339–355.

111. Contreras, N.A. Fertility-preserving approaches in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: current data and future directions / N.A. Contreras, J. Sabadell, P. Verdager et al. // *E. Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23(5). – P. 2531.
112. Copied by, E. Automated predictive assessment of endometrial hyperplasia for assessing the risk of progression using artificial intelligence / E. Copied by, E. Gudlaugsson, M. Lillesand et al. // *M. Modpat.* – 2023. – V. 36(5). – P. 100116.
113. Cree, I.A. Revising the WHO classification: female genital tract tumours / I.A. Cree, V.A. White, B.I. Indave, D. Lokuhetty // *Histopathology.* – 2020. – V. 76(1). – Pp. 151–156.
114. D'Angelo, E. Low-grade atypical endometrial hyperplasia: “Much ado about nothing” / E. D'Angelo, I. Espinosa, V. Cipriani et al. // *J.Am J Surg Pathol.* – 2021. – V. 45(7). – Pp. 988–996.
115. De Rocco, S. Reproductive outcomes and pregnancy in the treatment of endometrial cancer in the early stages or atypical hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / S. De Rocco, D. Buka, L. Oronzi et al. // *Repro Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2022. – V. 273. – Pp. 90–97.
116. De Silva, P.M. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia / P.M. De Silva, I.D. Gallos // *BJOG.* – 2019. – V. 126(7). – P. 944.
117. 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. Sunny, H.G. Coleman et al. // *PLoS One.* – 2020. – V. 15(4). – P. 232231.
118. Dolanbay, M. Concomitant endometrial carcinoma in hysterectomy samples in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage samples / M. Dolanbay, M.S. Kutuk, S. Uludag et al. // *S. Ginekol Pol.* – 2015. – V. 86(10). – Pp. 753–758.
119. Doll, A. Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows / A. Doll, M. Abal, M. Rigau et al. // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* – 2008. – No 108. – Pp. 221–229.

120. Fang, Wu. Analysis of pregnancy-related factors after fertility-preserving therapy in young women with early-stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia / Wu Fang, H. Li, J. Wang et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2021. – V. 19(1). – P. 118.
121. Fernandez-Montoli, M.E. Fertility-Sparing Treatment for Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer: A Cochrane Systematic Review Protocol / M.E. Fernandez-Montoli, J. Sabadell, N.A. Contreras-Perez // *Adv Ther.* – 2021. – V. 38(5). – Pp. 2717–2731.
122. Franki, M.P. Conservative treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer in women of childbearing age / M.P. Franki, S. Garson // *Medicine (Kaunas).* – 2022. – V. 58(9). – P. 1256.
123. Gallos, I.D. LNG-IUD versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study / I.D. Gallos, P. Krishan, M. Shehmar et al. // *Hum Reprod.* – 2013. – V. 28(11). – Pp. 2966–2971.
124. Garcia-Velasco, J.A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis / J.A. Garcia-Velasco // *J. Fertil. Steril.* – 2002. – V. 78. – Pp. 855–859.
125. Garcia-Velasco, J.A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications / J.A. Garcia-Velasco, J. Domingo, A. Kobo et al. // *Fertil Steril.* – 2013. – V. 99(7). – Pp. 1994–1999.
126. Gentry-Maharaj, A. Current and future approaches to screening for endometrial cancer / A. Gentry-Maharaj, C. Karpinskyj // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2020. – No. 65. – Pp. 79–97.
127. Guan, J. Current status of metformin in fertility-preserving treatment in atypical endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial cancer / J. Guan, H. Chen // *J. Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – No. 13. – P. 1041535.
128. Gunderson, K.K. Oncological and reproductive outcomes in progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review / K.K. Gunderson, A.N. Feider, K.A. Carson, R.E. Bristow // *Gynecological oncology.* – 2012. – V. 125(2). – Pp. 477–482.

129. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88] Published date: 14 March 2018 Last updated: 31 March 2020. – <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>
130. Heremans, R. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results of the International Study on the Analysis of Endometrial Tumors (IETA3) / R. Heremans, T. Van Den Bosch, L. Valentin et al. // *Ultrasound obstetric and gynecological examination*. – 2022. – V. 60(2). – Pp. 243–255.
131. Hu, J.L. Identification of potential models for predicting progestin insensitivity in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial cancer based on the integrated analysis of ATAC-Seq and RNA-Seq. *Front / J.L. Hu, G. Yierfulati, L.L. Wang et al. // Genet*. – 2022. – No. 13. – P. 952083.
132. Huang, G.S. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma / G.S. Huang, R.C. Arend, M. Li et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – V. 200(4). – P. 457.
133. Hutt, S. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review / S. Hutt, A. Tailor, P. Ellis et al. // *Acta Oncol*. – 2019. – V. 58(3). – Pp. 342–352.
134. Iavazzo, C. Conservative management of patients with intraepithelial endometrial neoplasia (EIN): factors that may affect the response and frequency of pregnancy / C. Iavazzo, I.D. Gkegkes // *Turk J Med Sci*. – 2022. – V. 52(3). – P. 870.
135. Jonsson, A. Matrix metalloproteinase levels differ in plasma and serum-Aspects concerning the analysis of biological markers of cancer / A. Jonsson, K. Hjalmarsson, P. Falk, M.-L. Ivarsson // *Br. J. Cancer*. – 2016. – No. 115. – Pp. 703–706.
136. Jung, Ji. Risk factors for endometrial cancer progression in women with endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study / Ji. Jung, Seo Hwang, Bi. Lee et al. // *PLoS One*. – 2020. – V. 15 (12). – P. 0243064.
137. Karlsson, T. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers / T. Karlsson, T. Johansson, J. Höglund et al. // *Cancer Res*. – 2021. – V. 15;81(4). – Pp. 1153–1162.

138. Kender Erturk, N. Comparison of endometrial cancer risk in patients with precancerous endometrial lesions: The WHO classification of 1994 vs 2000 / N. Kender Erturk, D. Basaran, S.L. Salman // *J. Obstet Gynaecol.* – 2022. – V. 42(4). – Pp. 692–695.
139. Koehler, K.F. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta / K.F. Koehler, L.A. Helguero // *Endocr. Rev.* – 2005. – V. 26(3). – Pp. 465–478.
140. Koskas, M. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis / M. Koskas, J. Uzan, D. Luton et al. // *Fertil Steril.* – 2014. – V. 101(3). – Pp. 785–794.
141. Laban, M. Preoperative detection of latent endometrial malignancies in endometrial hyperplasia to improve primary surgical therapy: a brief literature review / M. Laban, S.T. El-Swaifi, Sh Ali et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2022. – V. 159(1). – Pp. 21–42.
142. Labrie, F. “The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the biology of sex steroids”/ F. Labrie, V. Louw-The, S.X. Lin et al. // *Steroids.* – V. 62(1). – Pp. 148–158.
143. Laursen, L.S. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5 / L.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen, C. Oxvig // *Molecular Endocrinology.* – 2007. – V. 21(5) – Pp. 1246–1257.
144. Lecce, G. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells / G. Lecce, G. Meduri, M. Ancelin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V.86. – Pp. 1379–1386.
145. Lessey, B.A. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception / B.A. Lessey // *Steroids.* – 2003. – V. 68. – Pp. 809–815.
146. Li, M. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization / M. Li, J.L. Song, Wu Zhao et al. // *J. Zhejiang Univ Sci B.* – 2017. – V. 18(11). – Pp. 1022–1025.

147. Li, X. Clinical significance of MMP-9 overexpression in endometrial cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis / X. Li, L. Zha, B. Li et al. // *Front Oncol.* – 2022. – aN12. – P. 925424.
148. Lu, W. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer / W. Lu, F. He, Z. Lin et al. // *International Journal of Cancer.* – 2021. – V. 148(7). – Pp. 1708–1716.
149. Luukkainen, T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects / T. Luukkainen // *Steroids.* – 2000. – V. 65. – Pp. 699–702.
150. Lv, M. TSLP enhances the progestin response in endometrial cancer via the androgen receptor signaling pathway / M. Lv, Y. Xu, P. Chen et al. // *Br. J. Cancer.* – 2024. – V. 130(4). – Pp. 585–596.
151. Marsden, D.E. Optimal management of endometrial hyperplasia / D.E. Marsden, N.F. Hacker // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2001. – V. 15(3). – Pp. 393–405.
152. Meski-Haftaci, S. Endometrial curettage in abnormal uterine bleeding and the effectiveness of progestins for control in cases of hyperplasia / S. Meski-Haftaci, H. Ankarali, A. Yavuzkan, M. Kaglar // *Advanced Asian Cancer Pac J.* – 2014. – V. 15(8). – Pp. 3737–3740.
153. Middelkup, M.A. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a descriptive review / M.A. Middelkup, I.E. Don, U.K. Hehenkamp et al. // *Hum Reprod update.* – 2023. – V. 29(4). – Pp. 457–485.
154. Mikamo, H. Endometrial bacterial flora detected in patients with uterine endometrial cancer. *Kansenshogaku Zasshi* / H. Mikamo // *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases.* – 1993. – V. 67(8). – Pp. 712–717.
155. Mikhalchik, K. Metalloproteinases in endometrial cancer – should they be measured? / K. Mikhalchik, A. Tsymbalyuk-Ploska // *Int J Mol Sci.* – 2021. – V. 22(22). – P. 12472.
156. Mittermeier, T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia / T. Mittermeier, C. Farrant, M.R. Wise // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – No. 9. – CD012658. – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012658.pub2/full>

157. Mutter, G.L. Atypical endometrial hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia. In tumors of the female genital organs, WHO Tumor Classification series, 5th ed.; Editorial Board of the WHO Tumor Classification, ed.; International Agency for Research on Cancer / G.L. Mutter; S.F. Lax. – Lyon, France, 2020. – V. 4. – Pp. 250–251.
158. Natarajan, P. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia / P. Natarajan, A. Vinturache, R. Hutson et al. // World J Surg Oncol. – 2020. – V. 8(1). – P. 34.
159. Nees, L.K. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer / L.K. Nees, S. Heublein, S. Steinmacher et al. // Archives of gynecology and obstetrics. – 2022. – V. 306(2). – Pp. 407–421.
160. Nikas, G. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation / G. Nikas, L. Aghalanova // Reprod. Biomed. Online. – 2002. – V. 4(3). – Pp. 18–23.
161. Niu, S. Biomarkers in the diagnosis of precancerous endometrial diseases. Molecular characteristics, candidate immunohistochemical markers and promising results of the three-marker panel: current state and future directions / S. Niu, K. Molberg, D.H. Castrillon et al. // Cancer diseases. – 2024. – No. 16. – P. 1159.
162. Nwanodi, O. Progestin intrauterine devices and metformin: endometrial hyperplasia and early treatment of endometrial cancer/ O. Nwanodi // Healthcare (Basel). – 2017. – V. 5(3). – P. 30.
163. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens / A. Orbo, M. Arnes, A.B. Vereide, B. Straume // BJOG. – 2016. – V. 123(9). – Pp. 1512–1519.
164. Pakarinen, P. Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling / P. Pakarinen, J. Toivonen, T. Luukkainen // Semin. Reprod. – 2001. – V. 19. – Pp. 365–372.
165. Pandey, J. Precancerous endometrial lesions. July 25, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Florida) / J. Pandey, S. Jonder // StatPearls Publishing. – 2024. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562215/>

166. Park, J.Y. Progestin retreatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin / J.Y. Park, S.H. Lee, S.J. Seong et al. // *Gynecol Oncol.* – 2013. – V. 129(1). – Pp. 7–11.
167. Parra-Erran, K.E. Intraepithelial endometrial neoplasia with secretory differentiation: diagnostic features and underlying mechanisms / K.E. Parra-Erran, N.M. Monte, G.L. Mutter // *Modpathol.* – 2013. – V. 26(6). – Pp. 868–873.
168. Pellerin, G.P. Endometrial cancer in women aged 45 years and younger: clinical and pathological analysis / G.P. Pellerin, M.A. Finance // *Obstetrician-gynecologist.* – 2005. – V. 193(5). – Pp. 1640–1644.
169. Qin, Y. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Qin, Z. Yu, J. Yang et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2016. – V. 26(6). – Pp. 1081–1091.
170. Rajaram, R.D. Paracrine signaling by progesterone / R.D. Rajaram, C. Briskin // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – V. 357, № 1–2. – Pp. 80–90.
171. Rafone, A. PAX2 in endometrial carcinogenesis and differential diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – V. 98(3). – Pp. 287–299.
172. Rafone, A. Endometrial hyperplasia and cancer progression: which classification system better stratifies risk? Systematic review and meta-analysis / A. Rafone, A. Travagliino, G. Saccone et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – V. 299(5). – Pp. 1233–1242.
173. Randall, T.K. Progestin treatment of atypical hyperplasia and highly differentiated endometrial carcinoma in women under 40 years of age / T.K. Randall, R.J. Kurman // *Obstetrics and gynecology.* – 1997. – V. 90(3). – Pp. 434–440.
174. Rechler, M.M. The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors / M.M. Rechler, S.P. Nissley // *Annu. Rev. Physiol.* – 1985. – V. 47. – Pp. 425–442.

175. Reed, S.D. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia / S.D. Reed, R.R. Urban. – [https://pro.uptodatefree.ir/show/3217#:~:text=INTRODUCTION%20-%20Endometrial%20hyperplasia%20\(EH\),or%20coexist%20with%2C%20endometrial%20carcinoma](https://pro.uptodatefree.ir/show/3217#:~:text=INTRODUCTION%20-%20Endometrial%20hyperplasia%20(EH),or%20coexist%20with%2C%20endometrial%20carcinoma)
176. Ring, K.L. Endometrial hyperplasia / K.L. Ring, A.M. Mills, S.C. Modesitt // *Obstet Gynecol.* – 2022. – V. 140(6). – Pp. 1061–1075.
177. 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. // *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2019. – V. 32(5). – Pp. 546–549.
178. Ruiz, M.P. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy / M.P. Ruiz, Yi Huang, Ji Hou et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – V. 217(6). – P. 669.
179. Russo, M. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma / M. Russo, J.M. Newell, L. Budurlin et al. // *Cancer.* – 2020. – V. 126(12). – Pp. 2775–2783.
180. Rutanen, E.M. Insulin-like growth factors and proteins binding insulin-like growth factor in the endometrium. The effect of intrauterine delivery of levonorgestrel / T.M. Rutanen // *The buzzing was repeated.* – 2000. – V. 15(3). – Pp. 173–181.
181. Salama, S.A. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance / S.A. Salama, M.W. Kamel, C.R. az-Arrastia et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2009. – V. 94(1). – Pp. 285–293.
182. Sanderson, P.A. Improving the diagnosis of endometrial hyperplasia by computer analysis and immunohistochemical biomarkers / P.A. Sanderson, A. Esnal-Zufiaurre, M.J. Arends et al. // *Front Reprod Health.* – 2022. – No. 4. – P. 896170.
183. Sanderson, P.A. New concepts for solving an old problem: Diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H. Critchley, A.R. Williams et al. // *Hum Reprod update.* – 2017. – V. 23(2). – Pp. 232–254.

184. Schultz, R.M. 3(17)beta-hydroxysteroid dehydrogenase *Pseudomonas* testosteroni. Convenient cleaning and demonstration of a variety of molecular forms / R.M. Schultz, E.V. Groman, L.L. Engel // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – V. 252(11). – Pp. 3775–3783.
185. Shang, B. Estrogen enhances the expression of MMP2 / 9 in endometrial epithelial cells via the VEGF-ERK1 / 2 pathway / B. Shang, V. Lee, S.-Y. Yang, Z.-R. Lee // *Asian Pak. J. Trop. Med.* – 2013. – No. 6. – Pp. 826–830.
186. Sherman, M.E. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification / M.E. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe et al. // *Int J Gynecol Pathol.* – 2008. – V. 27(3). – Pp. 318–325.
187. Singh, G. Endometrial Hyperplasia / G. Singh, Y. Puckett // *StatPearls Publishing*. – 2021. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
188. Sobczuk, K. New classification system for endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications / K. Sobczuk, A. Sobczuk // *Prz Menopauzalny*. – 2017. – V. 16(3). – Pp. 107–111.
189. Stoenescu, V.E. Immunohistochemical reaction of glandular epithelium in endometrial hyperplasia in comparison with endometrial carcinoma / V.E. Stoenescu, M. Niculescu, L. Novac et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2017. – V. 58(3). – Pp. 791–800.
190. Tabibzadeh, S. Regulation of TNF-alpha mRNA expression in endometrial cells by TNF-alpha and by oestrogen withdrawal / S. Tabibzadeh, P.G. Satyaswaroop, M. von Wolff, T. Strowitzki // *Molecular Human Reproduction*. – 1999. – No. 5. – Pp. 1141–1149.
191. Tian, Y. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study / Y. Tian, Y. Liu, G. Wang et al. // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – No. 29. – P. 101780.
192. Travagliino, A. Endometrial hyperplasia and the risk of concomitant cancer / A. Travagliino, A. Raffone, G. Saccone et al. // *WHO criteria versus EIN*. – 2019. – V. 74(5). – Pp. 676–687.

193. Travagliino, A. The complexity of glandular architecture should be reviewed in the classification and treatment of endometrial hyperplasia / A. Travagliino, A. Raffone, G. Saccone et al. // APMIS. – 2019. – V. 127(6). – Pp. 427–434.
194. Travaglino, A. Nuclear expression of β -catenin in гиперплазии endometrial hyperplasia as a marker of precancerous development / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone et al. // APMIS. – 2019. – V. 127(11). – Pp. 699–709.
195. Tresserra, F. Endometrial hyperplasia with secretory changes / F. Tresserra, M. Lopez-Yarto, P.J. Grasse et al. // Gynecological oncology. – 2003. – V. 88(3). – Pp. 386–933.
196. Tu, J. The current and future role of ring RNAs in normal and pathological endometrium / J. Tu, H. Yang, W. Chen et al. // The front. Endocrinol. – 2021. – No. 12. – P. 668073.
197. Tunuguntla, R. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of TIMP-3 and -4 metalloproteinases in benign endometrial and endometrial cancer / R. Tunuguntla, D. Ripley, Q.X. Sang, N. Chegini // Gynecol. Oncolor. – 2003. – V. 89(3). – Pp. 453–459.
198. Vaskivuo, T.E. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NFkappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma / T.E. Vaskivuo, F. Stenbäck, J.S. Tapanainen // Cancer. – 2002. – V. 95(7). – Pp. 1463–1471.
199. Vetter, M.H. Preoperative predictors of endometrial cancer during hysterectomy for intraepithelial endometrial neoplasia or complex atypical hyperplasia / M.H. Vetter, B. Smith, J. Benedict et al. // J. Am J Obstet Gynecol. – 2020. – V. 222(1). – Pp. 601–607.
200. Viggiani, M. PTEN expression in endometrial hyperplasia and cancer risk: a systematic review and meta-analysis / M. Viggiani, P. Giampaolino, L. Insabato et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – V. 299(6). – Pp. 1511–1524.
201. Vignali, M. The molecular effect of GnRH analogues on ectopic endometrial cells / M. Vignali // Gynecol Obstet Invest. – 1998. – V. 45(1). – Pp. 2–5.

202. Walker, K. Menstrual Dysfunction in PCOS / K. Walker, A.H. Decherney, R. Saunders // Clin Obstet Gynecol. – 2021. – V. 64(1). – Pp. 119–125.
203. Walther-António, M.R.S. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M.R.S. Walther-António, J. Chen, F. Multinu et al. / Genome Medicine. – 2016. – V. 8(1). – P. 122.
204. Wang, S. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia, a precursor to endometrial cancer / S. Wang, J. Padney, J. Song et al. // Gynecological oncology. – 2003. – V. 88(2). – Pp. 108–1017.
205. Wen, Z. Quantification of H-scores of images stained with immunohistochemistry based on deep learning / Z. Wen, D. Lo, S. Wang et al. // Modpathol. – 2024. – V. 37(2). – P. 100398.
206. Weng, C. Mass-parallel sequencing of endometrial lavage samples to detect cancer-associated mutations in atypical and atypical endometrial hyperplasia / C. Weng, K.Y. Wu, K.J. Wang et al. // Front Med (Lausanne). – 2022. – No. 9. – P. 1090788.
207. Wu, H.M. Gonadotropin-releasing hormone analogues: mechanisms of action and clinical application in female reproduction / H.M. Wu, H.M. Chang, K.K. Leung // Anterior neuroendocrinol. – 2021. – No. 60. – P. 100876.
208. Yang, B. The effectiveness of comprehensive hysteroscopic examination and resection of the lesion in combination with progestin therapy in young women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer / B. Yang, Y. Xu, Qiu Zhu et al. // Gynecol Oncol. – 2019. – V. 153 (1). – Pp. 55–62.
209. Yanieri, M.M. A new hysteroscopic risk assessment system for the diagnosis of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / M.M. Yanieri, T. Stanisia, G. Pontrelli et al. // J. Minimally invasive gynecology. – 2016. – V. 23(5). – Pp. 712–718.
210. Zahoor, M. Abnormal discrepancy repair and other clinico-pathological predictors of poor response to progestin treatment in young women with atypical hyperplasia endometrial cancer and highly differentiated endometrial

adenocarcinoma: a consistent series of cases / M. Zahoor, J.J. Cohen, A. Gibson et al. // BJOG. – 2017. – V. 124(10). – Pp. 1576–1583.

211. Zayem, F. Correlation between steroid receptor expression and response to gestational therapy in patients with atypical hyperplasia or endometrial cancer / F. Zayem, M. Bedi, M. Hale et al. // Gynecol Oncol Rep. – 2024. – V. 21(53). – P. 101402.
212. Zhang, K. Association of ovarian hypertectosis with endometrial polyp, endometrial hyperplasia, and endometrioid adenocarcinoma in postmenopausal women: a clinical and pathological study of 238 cases / K. Zhang, K.J. Sung, M.R. Kuddus et al. // Hum Pathol. – 2017. – No. 59. – Pp. 120–124.
213. Zundeleovich, A. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis / A. Zundeleovich, M. Dadiani, S. Kahana-Edwin et al. // Breast Cancer Res. – 2020. – V. 22(1). – P. 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	area under curve
ERS1	ethylene response sensor 1
IGF	Insulin-like growth factor
miR	micro Rna
MMP	metalloproteinase
mPR	progesterone membrane receptor
MVD	Mevalonate diphosphate decarboxylase
PRG	progesterone receptor
PTEN	phosphatase/tensin homolog
ROC	receiver operating characteristic
TNF- α	tumor necrosis factor
TYS	the Yokohama System
VEGF	vascular endothelial growth factor
АГЭ	атипическая гиперплазия эндометрия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГнРг	гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭ	гиперплазия эндометрия без атипии
ИГХ	иммуногистохимия
ЛНГ-ВМС	левоноргестрел – внутриматочная система
ПР	прогестероновые рецепторы
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЭ	рак эндометрия
УЗИ	ультразвуковое исследование
цирРНК	циркулярная рибонуклеиновая кислота
ЭИН	интраэпителиальная неоплазия эндометрия
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	эстрогеновые рецепторы
ЭФР	эндотелиальный фактор роста

Приложение